UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 214

Recherches sur les Propriétés Pharmacologiques du Tween 60 et du Tween 80

THÈSE

pour le Doctorat d'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Paulette KAN

PHARMACIEN

EX-INTERNE DES HÔPITAUX

MEMBRES DU JURY

M. CAUJOLLE, *Président*
M. le Doyen R. FABRE
Mme CAUJOLLE-MEYNIER
MM. VINCENT
MONTASTRUC
PITET, *Suppléant.*

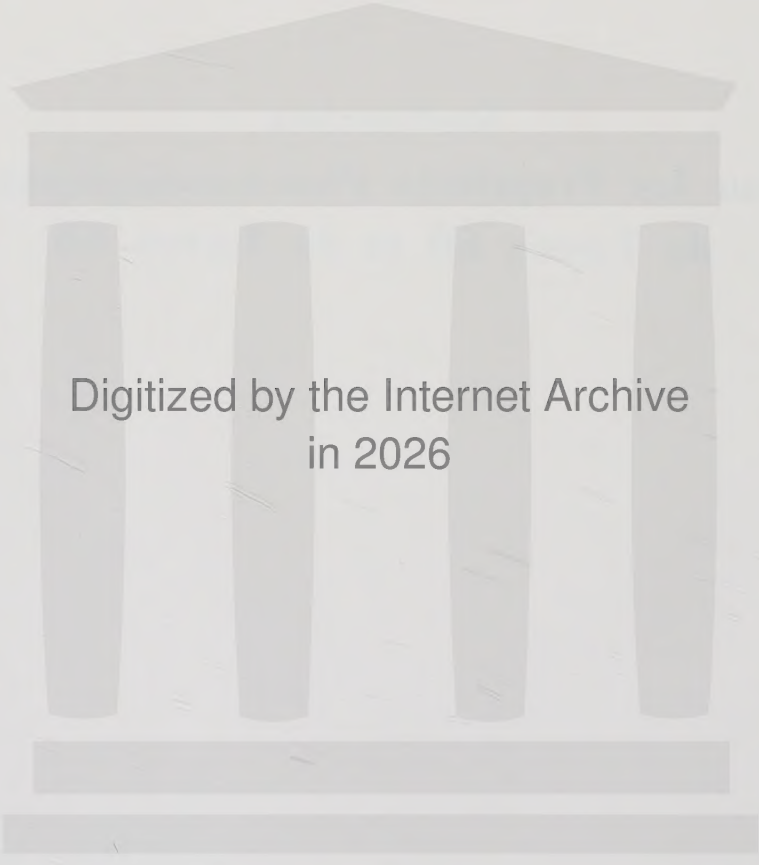
Assesseurs

IMPRIMERIE F. BOISSEAU

34, rue du Taur — TOULOUSE

1964

Recherches sur les Propriétés Pharmacologiques du Tween 60 et du Tween 80


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0052

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 214

Recherches sur les Propriétés Pharmacologiques du Tween 60 et du Tween 80

THÈSE

pour le Doctorat d'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Paulette KAN

PHARMACIEN

EX-INTERNE DES HÔPITAUX

MEMBRES DU JURY

M. CAUJOLLE, *Président*
M. le Doyen R. FABRE
Mme CAUJOLLE-MEYNIER
MM. VINCENT
MONTASTRUC
PITET, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE F. BOISSEAU

34, rue du Taur — TOULOUSE

1964

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : M. LAZORTHES. — 1er *Assesseur* : M. BLANC. — 2e *Assesseur* : M. SOREL.
Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

Section Médecine

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM Paul
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique	RUFFIÉ René
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	N...
Anatomie appliquée	POULHÈS
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIÉ
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Médecine sociale	MONNIER
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	N...
Propédeutique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BLAZY
Maladies infectieuses	ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Pathologie chirurgicale	LAGROT
Physique médicale	BRU

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	MM. PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIÉ Jacques
Physiologie	MONTASTRUC

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. BASTIDE
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	ENJALBERT
	GÉDÉON
	SARRAZIN
	SOUQUET
Electroradiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et embryologie	GUILHEM André
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUÈRES

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM. RIBAUT
	CALAZEL
	RASCOL
	LE TALLEC
	RIBET
Chirurgie générale	FICAT
	PASQUIÉ
	GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRÉ
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GRÈZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO Jacques
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

Section Pharmacie

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Matière médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM. ROQUES
Pharmacie	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM. BREUILLAUD
Sciences physiques	PITET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie ..... M. BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. ROCHE
Secrétaire ..... M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

A MES PARENTS

Auxquels je dois le meilleur de moi-même, je dédie ce travail, fruit de leur amour et de leur abnégation, bien faible témoignage de ma piété filiale et de ma reconnaissance infinie.

MEIS ET AMICIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Institut,
Président de l'Académie de Pharmacie,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

En acceptant de juger notre modeste travail, vous nous donnez un témoignage de votre bonté et de votre indéfectible attachement aux idéaux que vous servez si noblement.

Puisse l'expression déférente de notre immense reconnaissance vous apparaître comme le symbole des sentiments de gratitude que vous portent respectueusement tous les Pharmaciens de France.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse,
Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités,
Membre correspondant national de l'Académie de Médecine
et de l'Académie de Pharmacie,
Officier de la Légion d'Honneur.

Ce maître qui nous a formée par son enseignement dont nous admirions l'élégance et la rigueur, nous l'avons retrouvé en notre Directeur qui a su joindre à son autorité un humanisme profond.

Son exemple nous a donné le goût de la perfection et celui du progrès.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre grande admiration et notre profonde gratitude.

Nous avons été touchée et heureuse de la confiance qu'il nous a témoignée en nous accueillant dans son laboratoire et en nous permettant de choisir notre sujet de thèse. Il nous a fait le grand honneur, ensuite, de nous compter au nombre de ses collaborateurs.

Nous lui sommes reconnaissante des excellentes conditions de travail dans lesquelles il nous a placée, de la bienveillante sollicitude qu'il nous a sans cesse manifestée, et de ce qu'il a bien voulu mettre, avec simplicité et bonté, son immense savoir à notre portée.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre plus fidèle dévouement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MADAME LE PROFESSEUR D. CAUJOLLE-MEYNIER

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse,
Directeur du Service de Toxicologie
du Centre de Recherches sur les Toxicités,
Pharmacien-Chef de l'Hôpital Marchant.

Nous lui devons notre orientation vers la Recherche.

D'emblée elle nous a accordé sa confiance et sa sympathie. Avec une extrême sollicitude elle a guidé nos premiers pas, nous encourageant sans cesse et nous aidant précieusement de ses conseils judicieux. Nous avons eu l'honneur d'être admise au rang de ses collaborateurs et le privilège de bénéficier de sa grande bonté. Ainsi s'est renforcée en nous l'admiration, qu'étudiante nous lui portions déjà, pour la finesse et l'élégance de son enseignement.

Nous la prions d'accepter ce témoignage de vive reconnaissance et de profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. VINCENT

Professeur de Matière Médicale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance d'ancienne élève et nos sincères remerciements pour avoir bien voulu juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur s/c de Physiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur de siéger à notre Jury de Thèse.
Avec notre déférente gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PITET

Professeur s/c de Sciences Physiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Nous lui exprimons nos vifs remerciements pour avoir bien voulu participer à notre Jury de Thèse.

A NOTRE MAITRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR PHAM-HUU-CHANH

Docteur en Pharmacie, Docteur ès-Sciences,
Chargé de Recherches au C.N.R.S.,
Directeur du Département de Physiologie et de Pharmacodynamie
du Centre de Recherches sur les Toxicités.

C'est pour nous un honneur que d'avoir été admise au nombre de ses proches collaborateurs.

Nous lui devons le meilleur de notre formation et la réalisation de ce travail.

Qu'il nous permette de lui exprimer en ce jour notre reconnaissance infinie. Travailler auprès de lui a été pour nous une grande joie et un enrichissement continuel. Dès le premier jour il a guidé nos pas, s'attachant à former notre esprit et à nous faire aimer la Recherche et en particulier la Physiologie et la Pharmacodynamie. Par son exemple il nous a donné le goût de la rigueur et celui de l'effort et il n'a jamais ménagé sa peine pour nous encourager et pour nous aider. Ainsi avons-nous trouvé en lui non seulement un chef spirituel, mais encore un ami.

Nous le prions d'accepter, par ce présent travail, le témoignage de notre grande admiration et de notre entier dévouement.

A NOTRE MAITRE D'INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BLANC

Professeur de Chimie Pharmaceutique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse,
Pharmacien-Chef du Centre Régional Hospitalier de Toulouse.

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre attachement.

A MADAME S. LASCOMBES

Docteur ès-Sciences,
Chef de Travaux de biologie végétale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Qui nous a encouragée et aidée à un tournant décisif de notre vie.

Qu'elle veuille bien accepter nos respectueux hommages et l'assurance de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE DE STAGE :

MONSIEUR P. MÈCHE

Pharmacien.

Qui nous a appris l'art de l'Officine avec une bienveillante cordialité que nous ne sommes pas près d'oublier.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE TOULOUSE

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE TOULOUSE

A NOS COLLÈGUES ET AMIS CHERCHEURS

DU DÉPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACODYNAMIE
DU CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITÉS :

M. CHEAV-SEANG-LEAN
Mlles N. DEGEORGE
O. JOULIE
S. LUONG-THI-NGOC-SUONG
M. J.-C.MACIOTTA
Mme M. MACIOTTA-LAPOUJADE
Mlle G. MAMY
M. NGUYEN-TRUNG-TAM
Mlles J. PATTE
A.-M. PENE
M. SOM-CHANVATTEY.

A MADEMOISELLE D. BECCHIO

Secrétaire de Direction
du Centre de Recherches sur les Toxicités.

Avec nos vifs remerciements et notre sympathie.

Notre travail n'a pu être accompli que grâce à l'aide qui nous a été accordée par le Centre National de la Recherche Scientifique. Il a été grandement facilité par d'excellentes conditions de travail, par l'atmosphère de cordialité, l'esprit d'équipe et la sympathie des chercheurs que nous avons toujours trouvés au Centre de Recherches sur les Toxicités de Toulouse. Nous exprimons notre déférente gratitude à nos Maîtres :

— M. le Professeur F. Caujolle, Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie, Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités,

— Mme le Professeur F. Caujolle-Meynier, Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie, Directeur du Service de Toxicologie au Centre de Recherches sur les Toxicités,

— M. Pham-Huu-Chanh, Docteur en Pharmacie, Docteur ès-Sciences, Chargé de Recherches au C.N.R.S., Directeur du Département de Physiologie et de Pharmacodynamie au Centre de Recherches sur les Toxicités.

***

Avant-propos

Avant d'aborder l'exposé de notre étude nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à nos Maîtres.

A notre Maître, M. le Professeur F. Caujolle, Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie, Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités, *qui nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son Laboratoire, puis de nous admettre au nombre de ses collaborateurs, nous devons notre thèse, notre présent et notre avenir de chercheur. Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre profonde gratitude et de notre plus fidèle attachement.*

Que Mme le Professeur F. Caujolle-Meynier, Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie, Directeur au Centre de Recherches sur les Toxicités, *veuille bien accepter le témoignage de notre respectueux dévouement et de notre vive gratitude, pour l'orientation qu'elle a donnée à notre carrière et pour l'extrême bonté et les précieux encouragements qu'elle n'a cessé de nous prodiguer.*

Nous devons le meilleur de notre formation à M. le Docteur Pham-Huu-Chanh, Docteur en Pharmacie, Docteur ès-Sciences, Chargé de Recherches au C.N.R.S., Directeur du Département de Physiologie et de Pharmacodynamie au Centre de Recherches sur les Toxicités. *Sa haute probité, son amour de la Recherche, sa grande habileté expérimentale et ses conseils judicieux nous ont précieusement aidée à mener à bien ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre grande admiration et de notre profonde reconnaissance.*

Nous tenons à exprimer notre sympathie et nos vifs remerciements à tous nos amis chercheurs du Département de Physiologie et de Pharmacodynamie du Centre de Recherches sur les Toxicités, *dont l'esprit d'équipe, la gentillesse et la cordialité nous ont sans cesse encouragée. Leur aide spontanée et dévouée nous a été d'un précieux secours tout au long de la réalisation de notre travail.*

***

Introduction

Qui veut être savant renonce à être mage
ALAIN « Propos », *Les Somnambules*, 1914.

Lorsqu'on analyse la documentation scientifique ayant trait aux Tweens, l'on est frappé par la nocivité relativement faible de ces substances, comparée à celle de la plupart des autres agents tensio-actifs synthétiques.

De là à conclure qu'ils sont inoffensifs, voire inertes, il n'y a qu'un pas. Il a été fait. D'où les nombreuses applications de ces produits dans les domaines les plus divers et sous les formes les plus variées. Leur avenir paraissait assuré.

Mais bientôt l'on a dû se rendre à l'évidence : ces Tweens réputés « inertes » réagissent en réalité et d'une façon pour le moins inattendue, sur de nombreuses substances dont ils modifient soit l'absorption, soit l'action, ou encore qu'ils « révèlent ». Bien plus, ces corps chimiquement stables et passifs, sont biologiquement actifs : ce sont de puissants co-cancérigènes favorisant l'apparition et le développement de tumeurs.

Une brèche venait de se faire dans la confiance jusqu'alors légitime ; la curiosité et l'intérêt ont été stimulés. Le caractère « double » de ces substances, lipophiles-hydrophiles, qui avait suscité l'optimisme, devint soudain une source d'inquiétude, voire de danger.

Et Setälä, Holsti et Lundbom (1957) d'affirmer :

« Il est dommage que ce soit justement les agents de surface non-ioniques qui aient été décelés comme étant de puissants promoteurs de tumeurs, car ils ne peuvent être remplacés par les mêmes agents ioniques qui sont beaucoup trop toxiques. Il faut souligner le fait que cette sorte de composés lipophiles-hydrophiles est quelquefois ajoutée à des nourritures contenant des colorants synthétiques ».

C'est justement en tant qu'additifs alimentaires, classés dans la catégorie des « substances dont la non-nocivité reste encore à démontrer » (Truhaut, 1958) que les Tweens 60 et 80 ont retenu notre attention.

Ces produits sont, de plus, couramment utilisés en pharmacie comme adjuvants dans des préparations édulcorées par des sucs de fruits ou dans celles renfermant des essences végétales non miscibles à l'excipient aqueux.

Nous nous sommes d'autant plus attachée à l'étude de ces substances qu'elles se sont révélées, par ailleurs, singulières dans leur comportement et que le mécanisme subtil de leur action pharmacodynamique est souvent difficile à reconnaître.

*
* *

P. Kan.

PREMIÈRE PARTIE

Constitution chimique des Tweens

CHAPITRE PREMIER

NOMENCLATURE

Les Tweens sont les dérivés polyoxyéthyléniques d'esters d'acides gras d'anhydrosorbitol (Sorbitan). Le « Tween 60 » est le polyoxyéthylène (20) sorbitan monostéarate. Le « Tween 80 » est le polyoxyéthylène (20) sorbitan mono-oléate. L'indice (20) représente le nombre de chaînons d'oxyde d'éthylène que renferment ces composés.

Ces deux Tweens diffèrent donc essentiellement par la nature de l'acide gras entrant dans leur composition. Le nom « Tween » est l'appellation commerciale donnée initialement aux U.S.A. à ces dérivés du Sorbitol. Il est passé dans l'usage courant. Les indicatifs de référence : 60 et 80, choisis arbitrairement, diffèrent selon l'acide gras entrant dans leur composition : « 60 » correspond à l'acide stéarique, « 80 » à l'acide oléique ; pour les Tweens « 20 » et « 40 », « 20 » désigne l'acide laurique, « 40 » l'acide palmitique.

Il importe de spécifier la place des Tweens dans la classification des substances tensio-actives synthétiques ; cette classification se base principalement sur l'aptitude de l'agent considéré à la dissociation électrolytique et à l'ionisation. On distingue ainsi deux classes de mouillants.

La première classe correspond aux agents tensio-actifs ioniques (ou ionisés) ; parmi eux nous trouvons :

— d'une part, les agents anioniques, chez lesquels la partie active de la molécule, responsable du pouvoir tensio-actif, est l'anion. Parmi eux figurent les huiles sulfonées, les dérivés des alcools gras, les dérivés des

acides gras, les dérivés de la série aromatique et les dérivés des carbures gras. Le savon ordinaire est un exemple d'agent anionique ;

— d'autre part, les agents cationiques, chez lesquels la partie active de la molécule est le cation ; c'est le cas des sels d'amines grasses, des sels d'ammonium quaternaires, des uréthanes, des amides de diamines et d'acides gras, des alcoylpyridines composées.

La seconde classe est représentée par les agents tensio-actifs non-ioniques ou encore non-ionisés. Dans cette dernière se groupent les esters de polyalcools, les esters d'anhydropolyalcools, les esters de polyoxyéthylène, les esters d'anhydropolyalcools alkylés et les esters d'alkylphénol polyoxyéthylène.

Les principaux représentants de cette catégorie sont les « Spans » et les « Tweens ».

Les « Spans » sont des esters partiels d'acides gras (laurique, palmitique, stéarique et oléique) et d'anhydrides d'hexitols dérivés du sorbitol ou sorbitan.

Les « Tweens » résultent de la condensation des « Spans » avec une chaîne polyoxyéthylénique. Le « Tween 80 » est inscrit au Codex américain (USP XVI, 1960) sous le nom de « Polysorbate 80 ». Ses solutions aqueuses portent le nom de Monitan (Chusid, 1955).

CHAPITRE II

SYNTHÈSE

Les Tweens sont préparés principalement aux U.S.A. par l'Atlas Powder Company (Wilmington, Delaware) et résultent de la solubilisation d'esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol par éthérification des groupements hydroxyles libres avec de l'oxyde d'éthylène (Schwartz et Perry, 1949). Le sorbitol est produit par hydrogénation du glucose et est ensuite déshydraté en présence d'un catalyseur acide. Il donne ainsi naissance à un dérivé obtenu par perte d'eau à partir de deux groupements OH. Ces deux oxhydriles appartenant à une même molécule, il y a formation d'un éthéroxyde interne : l'on obtient ainsi un mélange d'anhydrides (ou sorbitannes) en 2-6 (tableau n° 1, I) et en 3-6 (tableau n° 1, II). Il peut se former au cours de la réaction une petite quantité d'un anhydride double en 1-4, 3-6 (tableau n° 1, III) qui correspond à une déshydratation plus poussée à partir du 1-4 ou du 3-6 sorbitan : l'on obtient alors un 1-4, 3-6 sorbide ou isosorbide.

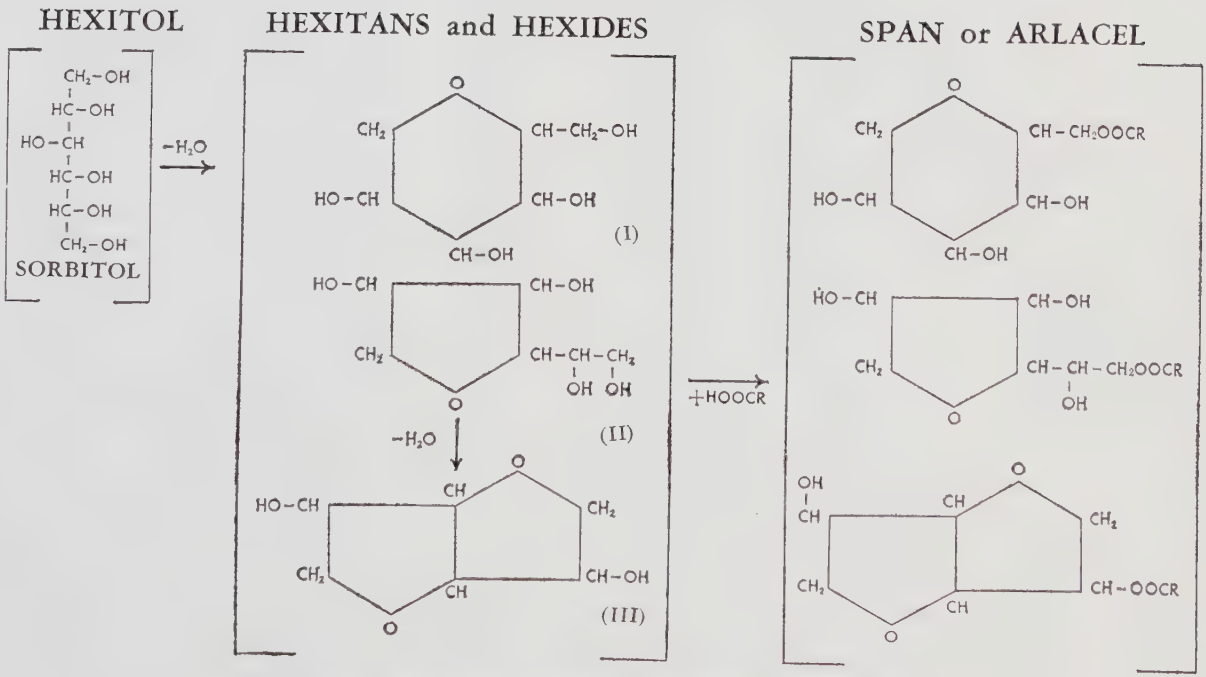
Comme ces produits renferment tous au moins deux groupements hydroxyles libres, un de ces groupements est disponible pour l'estérification au moyen d'un acide gras et l'autre pour l'éthérification au moyen d'oxyde d'éthylène.

Les esters d'anhydrosorbitol qui n'ont pas été éthérifiés sont vendus sous le nom de « Spans ». Ils s'obtiennent en traitant les anhydrosorbitols par un acide gras, en présence de soude (0,05%) comme catalyseur, à une température de 240° C pendant plusieurs heures sous atmosphère inerte. L'Atlas Powder Company les désigne par le nom « Span » suivi d'un chiffre indiquant, comme pour les Tweens, la nature de l'acide gras. Ainsi, au Span 60 ou monostéarate de sorbitan correspond le Tween 60, au Span 80 le Tween 80, etc... Ces produits sont fabriqués aux Etats-Unis sous le nom de « Spans » ou « Arlacels » et en Suisse sous le nom de « TO 33 », « MO 33 », « MS 33 ».

Les « Arlacels » sont utilisés spécialement dans l'industrie des cosmétiques et dans celle des produits pharmaceutiques ; ils ont une composition et des structures chimiques identiques à celles des produits « Spans » et en diffèrent simplement par une purification plus poussée qui permet d'obtenir des produits moins colorés.

Les « Tweens » sont les éthers polyoxyéthyléniques des Spans. Ils s'obtiennent par l'adjonction, sur les OH libres, de chaînons polyoxyéthyléni-

TABLEAU N° 1

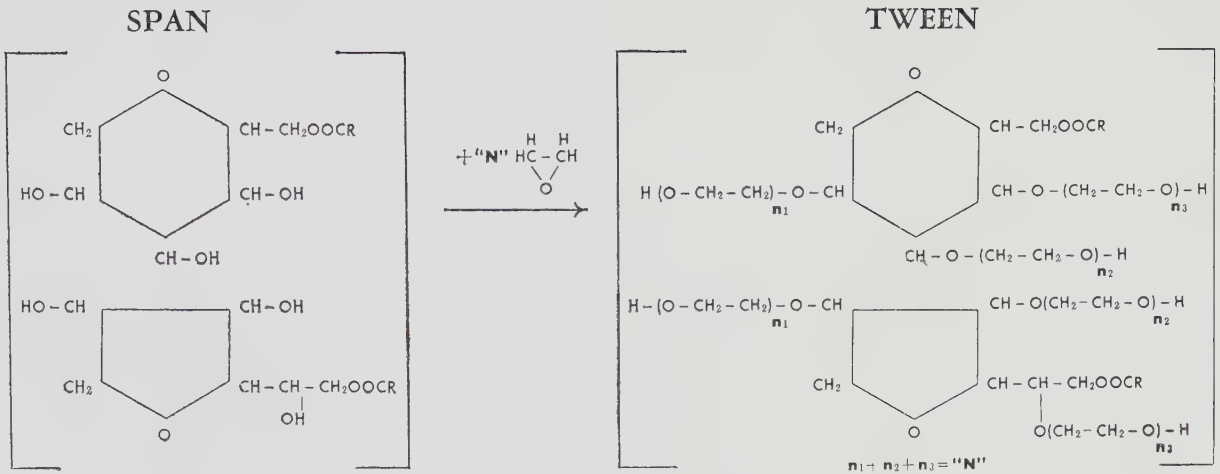


(D'après l'*Atlas Powder Company*, Wilmington, Delaware, 1950).

HEXITANS and HEXIDES = HEXITANS et HEXIDES
SPAN or ARLACEL = SPAN ou ARLACEL

R = résidu d'une longue chaîne d'acide gras.

TABLEAU N° 2



(D'après l'*Atlas Powder Company*, 1950).

ques apportés sous forme d'oxyde d'éthylène (tableau n° 2). Cette opération s'effectue à l'autoclave, à 110° C, en présence d'un catalyseur (méthylate de sodium). Il est nécessaire de refroidir fortement, car la réaction de polymérisation, très exothermique, peut devenir explosive. La réaction est terminée lorsque tout l'oxyde d'éthylène a réagi ; la pression revient alors graduellement à la normale. L'on traite ensuite sous vide le produit obtenu, à 150° C par de la vapeur d'eau. On le purifie par passage sur du charbon actif.

Ainsi, le Span 60 (monostéarate de sorbitan) donne naissance au Tween 60 (polyoxyéthylène (20) sorbitan monostéarate) et le Span 80 (mono-oléate de sorbitan) au Tween 80 (polyoxyéthylène (20) sorbitan mono-oléate). Ces deux Tweens renferment théoriquement 20 chaînons d'oxyde d'éthylène chacun. En fait, il est possible de trouver aussi bien 18, 19, 20 que 21 molécules d'oxyde d'éthylène, mais toujours un nombre gravitant autour du chiffre idéal 20 ; cela tient au fait que le processus de fabrication ne permet pas de contrôler la réaction d'une façon suffisamment rigoureuse pour obtenir exactement les 20 molécules.

Ces 20 molécules sont réparties sur 3 chaînes et, selon l'*Atlas Powder Company*, il est pratiquement impossible de déterminer la longueur exacte de chaque chaîne, la répartition des chaînons d'oxyde d'éthylène se faisant d'une façon statistique et non d'une façon exacte.

En outre, les Tweens ne correspondent pas à une entité chimique nettement définie : chaque Tween est un mélange d'esters d'acide gras et d'anhydrides du sorbitol condensé avec des polymères de l'oxyde d'éthylène. C'est ainsi que l'USP XVI définit le Tween 80 : « ester oléique du sorbitol et de ses anhydrides, condensé avec des polymères d'oxyde d'éthylène, consistant approximativement en 20 unités d'oxyde d'éthylène ».

Les Tweens ne sont pas des substances pures, mais des mélanges d'éléments voisins : ceci tient au fait que les acides gras, utilisés pour leur fabrication, dérivant de sources naturelles, sont souvent contaminés par des substances voisines ; de plus, la réaction quantitative entre l'acide gras, l'alcool et les résidus d'oxyde d'éthylène ne correspond pas à une entité chimique définie mais plutôt à une relation statistique (Dubos et Davis, 1946). Ainsi, certains chercheurs ont pu observer parfois de légères variations d'un échantillon à l'autre (Dubos et Davis, 1946), alors que d'autres (Neuzil, 1952) ont constaté, au contraire, une grande homogénéité.

Les dérivés polyoxyéthyléniques des Spans sont appelés « Tweens » aux U.S.A. et « TO 55 » en Suisse.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Les Tweens 60 et 80 se présentent, à 25° C, sous la forme de liquides huileux de couleur ambré clair. Le Tween 60 est plus visqueux que le Tween 80 à cette température ; sa viscosité est en effet égale à 400-600 Cp à 25° C, alors que celle du Tween 80 est de 350-550 Cp.

Leur odeur est légère et caractéristique. Le goût du Tween 60 est chaud, quelque peu âpre, rappelant celui du savon. Le Tween 80 a ce même goût chaud, mais quelque peu amer.

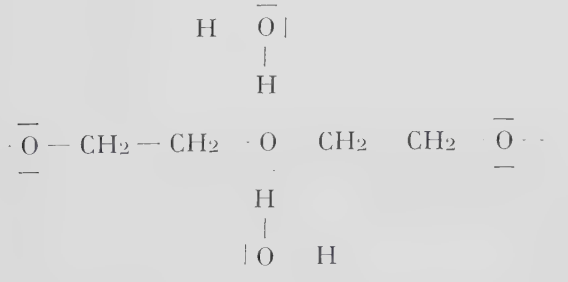
Le poids spécifique est : 1,05-1,10 pour le Tween 60 et : 1,06-1,10 pour le Tween 80.

Le poids moléculaire « approximatif » du Tween 60 est : 1310, celui du Tween 80 : 1308.

Alors que les Spans, solides cireux pour la plupart (Spans 40, 60, 62, 65), parfois huileux (Spans 20, 80, 85), sont généralement insolubles ou seulement dispersibles dans l'eau, les Tweens, dérivés polyoxyéthyléniques des Spans, généralement huileux (sauf les Tweens 61, 65 qui sont cireux), sont, eux, beaucoup plus solubles dans l'eau et d'autant plus hydrophiles que le nombre de chaînons d'oxyde d'éthylène introduits est plus élevé.

Cette hydrophilité accrue s'explique par le fait que les groupements oxyéthyléniques des chaînes de ces composés sont capables, en présence d'eau, d'attirer et de retenir des molécules de ce solvant. Cette fixation est rendue possible grâce à la présence des deux doublets électroniques libres de l'oxygène du groupement oxyéthylénique :

Les molécules d'eau attirées sont retenues par des liaisons hydrogènes :



(Représentation des doublets électroniques par un trait tangentiel au symbole de l'atome, selon Eistert).

Les molécules d'eau ainsi fixées peuvent à leur tour en retenir d'autres, et les groupements polyoxyéthyléniques des Tweens s'entourent ainsi d'un environnement aqueux qui les rend très hydrophiles.

Les Tweens sont donc constitués d'une partie hydrophile, correspondant aux chaînes polyoxyéthyléniques, et d'une partie hydrophobe, représentée par le résidu d'alcool et par la chaîne d'acide gras. Le rapport entre ces deux parties de la molécule constitue son « équilibre hydrophile-lipophile »,

TABLE

Composition et solubilité des substances superficiellem

Composition	Nom usuel	Etat à 25° C
Monolaurate d'ANHS (**)	Span 20	Liquide huileux
Monooléate d'ANHS.	Span 80	Liquide huileux
Trioléate d'ANHS	Span 85	Liquide huileux
DPOE (***) du monolaurate d'ANHS	Tween 20	Liquide huileux
DPOE du monolaurate d'ANHS	Tween 21	Liquide huileux
DPOE du monopalmitate d'ANHS.	Tween 40	Liquide huileux (****)
DPOE du monostéarate d'ANHS	Tween 60	Liquide huileux (****)
DPOE du monooléate d'ANHS	Tween 80	Liquide huileux
DPOE du monooléate d'ANHS	Tween 81	Liquide huileux
DPOE du trioléate d'ANHS	Tween 85	Liquide huileux
DPOE d'alcool laurique	Brij 35	Solide cireux
DPOE d'acide stéarique	G 2153	Solide cireux

S = Soluble.
* = Insoluble à certaines concentrations.
SC = Soluble à fortes concentrations.
PS = Peu soluble.
L = Solution louche.
D = Dispersible.
I = Insoluble.
G = Donne des gels.

encore appelé HLB (Hydrophilic-Lipophilic-Balance), qui est représenté par un chiffre empirique d'autant plus élevé que le produit est plus hydrophile. Ainsi, les Spans ont un HLB de 1,8 - 8,6 qui correspond à une très faible hydrophilité, et sont en effet lipophiles ; dans la série des Tweens, par contre, l'HLB est de 11,0 - 16,7 signifiant un caractère hydrophile accusé. Les Tweens 60 et 80 ont un HLB respectif de 14,9 et 15,0. La connaissance de l'HLB des tensio-actifs est importante, car elle permet

3

res dérivées de l'anhydride de sorbitol

Solubilité													
Eau	Toluène	Ether de pétrole	Huile minérale	Acétone	Ether	Dioxane	Cellosolve (*)	Tétrachlorure de carbone	Méthanol	Ethanol	Acétate d'éthyle	Ethylène-glycol	Aniline
D	S*	SL	SC	SC	SL	SL	S	SL	S	S	SC	SC	SC
D	S*	S*	SL	I	PS	S*	S	S*	S*	S*	SL	I	S*
	S	S	S	SC	S*	S*	S	S	SC	SC	S	I	S*
S	S*	I	I	SL	SC	S	S	S	S	S	S	S*	S
	SL	SL	SC	S*	SC	S	S	S	S	S	SC	SC	S
	S*	S*	I	S	SC	S	S	S*	S	S	S	S	S
	S	S*	I	S*	I	S*	S*	S*	S*	S*	S	I	S
S	S	I	I	PS	S*	S*	S	S*	S	S	S	SC	
D	S*	SC	S	SC	D	S	S	S*	S	S	S	D	S
S	S*	SC	SL	SC	S*	S*	S	S*	S	S	S	SC	S
S	PS	I	I	S	S	S	S	S*	S	S	S	I	S
S	S	I	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

= Ether diéthylique de l'éthylèneglycol.
= ANHS = Anhydrosorbitol.
) = DPOE = Dérivé polyoxyéthylénique.
*) = A 50° C seulement ; à température ordinaire, se gélifie partiellement.
Reuzil (1952), D'après l'*Atlas Powder Company*).

de prévoir leur comportement (Griffin, 1949 ; Veldstra, 1949 ; Rossi et Baldacci, 1951).

Le Tween 60 est facilement soluble dans l'eau ainsi que dans le toluène, l'acétate d'éthyle, l'aniline ; il l'est moins dans l'éther de pétrole, l'acétone, le tétrachlorure de carbone, le méthanol, l'éthanol, le dioxane, le cellosolve (éther diéthylique de l'éthylène glycol). Il est insoluble dans les huiles minérales, l'éther, l'éthylène glycol, l'huile de blé, l'huile de graine de coton.

Le Tween 80 est facilement soluble dans l'eau, le toluène, le cellosolve, le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'aniline, l'huile de graine de coton et l'huile de blé. Il est peu soluble dans l'acétone, soluble à certaines concentrations dans l'éther, le dioxane, le tétrachlorure de carbone, à forte concentration dans l'éthylène glycol. Le tableau n° 3 résume les principales propriétés physiques des Tweens.

Les solutions aqueuses de Tween supportent la stérilisation en autoclave à 120° C. A la température ordinaire elles ne s'hydrolysent qu'à la longue, le Tween 60 se révélant le plus sensible à l'hydrolyse. « La conservation des solutions de Tweens à la glacière à la température de 2° C, en inhibant le développement des micro-organismes, favorise beaucoup la conservation des solutions » (Neuzil, 1952). Les solutions préparées extemporanément sont en tout cas préférables.

Les solutions aqueuses de Tween 60 sont plus visqueuses que celles du Tween 80 ; cela tient à la différence de la nature de l'acide gras entrant dans la composition de ces corps. Le Tween 60 renferme en effet un acide gras saturé en C_{16} : l'acide stéarique : CH_3-$(CH_2)_{14}$-COOH, alors que dans le Tween 80 c'est un acide mono-insaturé en C_{18} : l'acide oléique : CH_3-$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH que nous trouvons. L'indice de saponification du Tween 80 se situe entre 45 et 60, son indice d'hydroxyle entre 65 et 80 et son indice d'iode entre 19 et 24 (*Pro pharmacopœa*, 1958).

Enfin, signalons que ces corps renferment toujours une petite quantité d'acide gras libre (Archibald, 1946 ; Davis, 1947).

La principale propriété physico-chimique des Tweens est leur tensio-activité qui se manifeste dès que l'on dissout ces produits dans l'eau.

Dans le tableau n° 4 sont indiquées les tensions superficielles et interfaciales des solutions de tensio-actifs dérivant du Sorbitan. L'on voit qu'au fur et à mesure que la concentration en Tween de la solution augmente, les tensions superficielles et interfaciales diminuent.

Ces substances possèdent en effet deux pôles antagonistes : l'un hydrophile, constitué par les chaînes polyoxyéthyléniques, l'autre hydrophobe, correspondant au résidu d'alcool et surtout à la chaîne d'acide gras, qui leur confère une structure « amphipatique ». Lorsqu'elles sont mises en solution dans l'eau, ces substances se disposent à l'interface air-solution en couche monomoléculaire orientée, de telle sorte que leur groupement hydrophile plonge dans l'eau et que leur groupement hydrophobe s'oriente

TABLEAU N° 4

Tensions superficielle et interfaciale, en dynes/cm, de substances superficiellement actives dérivant de l'anhydride de sorbitol, dissoutes ou dispersées dans l'eau distillée à 25° C. Mesure avec le tensiomètre de Lecomte du Noüy.

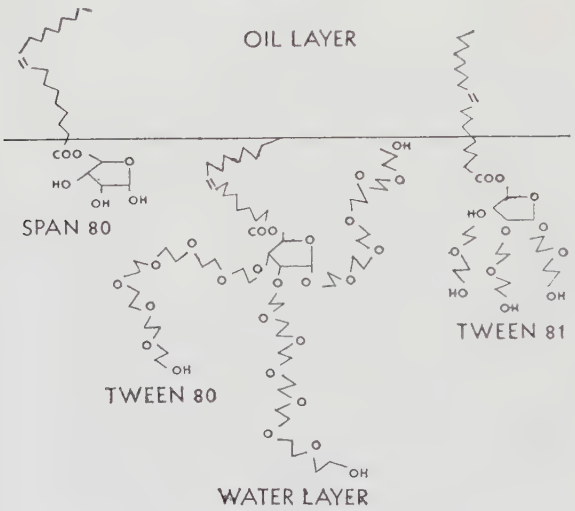
	Tension superficielle					Tension interfaciale (*)				
	Concentration en g p. 100 cm³					Concentration en g p. 100 cm³				
	0,001	0,01	0,1	1,0	5,0	0,001	0,01	0,1	1,0	5,0
Span 20.	48	32	30	28	27	> 25	7,5	5,0	3,5	2,7
Span 80.	45	33	31	30	29	> 25	3,0	2,8	2,5	2,5
Span 85.	47	40	35	32	....	> 25	17,0	4,0	3,0	....
Tween 20	50	39	37	36	35	> 20	9,0	7,5	6,0	5,5
Tween 21	49	37	33	32	31	> 20	12,2	5,4	4,4	3,4
Tween 40	50	43	41	40	39	20	13,0	10,5	9,0	8,0
Tween 60	51	46	44	43	42	17	14,0	11,5	10,0	9,0
Tween 80	53	45	42	41	40	21	12,5	11,0	10,0	8,5
Tween 81	55	44	40	38	37	> 20	16,0	11,0	8,5	7,0
Tween 85	41	44	43	42	41	11.5	11,0	10,5	10,0	9,5
Brij 35.	51	42	42	42	42	20,3	11,5	11,2	10,8	10,6
G 2153	55	47	46	46	45	....	15,9	14,2	13,2	12,4

(*) Mesurée à l'interface solution aqueuse/huile de paraffine (Nujol).
(Neuzil (1952), d'après l'*Atlas Powder Company*).

vers la phase gazeuse. La surface est ainsi revêtue d'une pellicule de tension superficielle abaissée et de propriétés lipophiles.

Le schéma n° 5 (*Atlas Powder Company*, 1950) représente le comportement de 3 agents tensio-actifs non-ioniques à une interface huile-eau. Tous les trois sont des dérivés oléiques. Ainsi, en ce qui concerne le Span 80, le résidu hexitan n'est pas suffisamment hydrophile pour attirer la chaîne de l'acide oléique, lipophile, dans la couche aqueuse. Le Span 80 a un HLB de valeur faible (4,3). Quant au Tween 80, l'accumulation des chaînes polyoxyéthyléniques sur le résidu hexitan rend cette partie de la molécule suffisamment hydrophile (HLB élevé : 15,0) pour entraîner la chaîne d'acide oléique complètement dans la couche aqueuse. Le troisième exemple : le Tween 81 est d'un type intermédiaire ; son HLB est 10,0.

SCHÉMA N° 5



(D'après l'*Atlas Powder Company*).
OIL LAYER = COUCHE HUILEUSE.
WATER LAYER = COUCHE AQUEUSE.

Les Tweens, grâce à leur tensio-activité, sont doués ainsi que tous les agents tensio-actifs, à un degré plus ou moins marqué, d'un pouvoir :

— « mouillant » (faible) : favorisant le contact spontané de l'eau avec différents objets à mouiller (Dervichian et Lachampt, 1951),

— « moussant » (ou aphrogène) : permettant la dispersion d'une phase gazeuse au sein d'un liquide (à cet égard le Tween 80 se révèle plus actif que le Tween 60),

— « détergent » : éliminant une impureté fixée sur une surface, mais surtout,

— « émulsionnant » : c'est-à-dire, favorisant la dispersion d'un liquide au sein d'un autre liquide avec lequel il n'est pas miscible, puis assurant la stabilité de l'ensemble.

Les émulsifiants agissent en se condensant à l'interface des liquides et en formant une pellicule autour des gouttelettes, constituant la phase interne ou dispersée, qui les empêche de s'unir (Sollmann, 1957).

En général, les émulsifiants solubles dans l'eau, tels les Tweens, forment des émulsions huile-dans-eau, alors que les émulsions du type eau-dans-huile sont obtenues par des agents insolubles dans l'eau ; ce qui est le cas des Spans.

La plupart des émulsions pharmaceutiques sont du type huile-dans-eau. Le « cold cream » est un exemple d'émulsion eau-dans-huile.

Les Tweens 60 et 80 sont à la fois des monoesters et des polyéthers. Leur réactivité chimique est très réduite et leurs propriétés doivent être rapportées à l'ensemble de la molécule.

Cette réactivité chimique réduite ainsi que l'existence d'un HLB apparaissent être les deux principales propriétés physico-chimiques de ces composés. Grâce à leur caractère double, lipophile-hydrophile, ressemblant à celui de la matière vivante, les Tweens peuvent servir de pont entre de nombreuses substances et la cellule vivante. Cette réactivité spéciale fera de ces corps, ainsi que nous le verrons par la suite, une arme à double tranchant.

DEUXIÈME PARTIE

Historique et travaux antérieurs

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Si la naissance des Tweens est relativement récente, l'histoire des détergents synthétiques remonte loin dans le temps jusque vers la fin de l'Empire Romain, où le Savon, sel alcalin d'acide gras, fit son apparition. A ce moment-là les seuls détergents connus, les Saponines naturelles, étaient d'origine végétale.

Comme les Savons et les Saponines suffisaient aux besoins de leur époque, ils connurent pendant des siècles des applications nombreuses et variées, jusqu'au jour où, au début du XIX^{e} siècle, l'attention des chimistes fut attirée sur les exigences d'industries en plein essor, d'industries textiles notamment, qui nécessitaient des produits tensio-actifs nouveaux, maniables, « sur mesure ».

La création de ces produits, relativement bon marché, se justifiait d'autant plus que, la population du globe augmentant, les matières premières naturelles, notamment les corps gras, devenaient plus rares donc plus chères.

Les huiles sulfonées naquirent.

Puis, tout s'arrêta là. Il fallut attendre la Première Guerre Mondiale pour que se réveillent les besoins et se fasse sentir la nécessité de produits tensio-actifs, faits à partir de matières synthétiques, pouvant remplacer les matières premières naturelles qui faisaient défaut en raison de la pénurie des corps gras.

L'Allemagne, en état de blocus, manquait justement de ces matières premières : les graisses et les huiles, et s'adressa à ses chimistes qui s'ingé-

nièrent à composer de nouvelles substances, entièrement synthétiques, dont la structure rappelait dans sa ligne générale celle des savons, à savoir : un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe, qui par leur disposition à une interface air/eau, en couche monomoléculaire orientée, abaissent la tension superficielle du liquide, mais dont la différence résidait dans la nature chimique de ces groupements.

L'exemple de ces chercheurs fut stimulant, si bien que, la guerre finie, les recherches furent continuées avec ardeur dans de nombreux pays et notamment aux U.S.A.

Le milieu de la période entre les deux guerres vit la naissance des Igepons, et 1930 fut une époque extrêmement féconde en découvertes d'un nombre croissant de nouveaux surfactifs chimiques. C'est entre 1930 et 1939 que furent lancés commercialement les Tweens. En 1939, à la veille de la Deuxième Guerre Mondiale, s'arrête la première phase du développement des détergents synthétiques qui devait reprendre, de plus belle, la paix revenue.

L'ère des détergents synthétiques s'élevait vers son apogée.

Smith (1960), dans un historique détaillé de la chimie des surfactifs, évoque bien la fébrilité et l'ardeur de cette période riche en inventions :

« Il ne pourra jamais y avoir une période de découverte de types chimiques, comparable à celle qui survint immédiatement avant la Seconde Guerre Mondiale. De la même manière, il ne pourra jamais y avoir un aussi notable déclin d'un surfactif de longue date que celui qui est survenu pour le Savon, au cours de la période suivant la cessation des hostilités ».

Si, à la veille de la Deuxième Guerre Mondiale, les Tweens avaient déjà leur raison sociale, ce n'est qu'avec les travaux de Dubos (1946) et de Krantz (1948) qu'ils firent véritablement leur entrée dans le monde de la biologie.

***

Comme l'on cherche à créer pour chaque cas particulier un et même plusieurs détergents synthétiques, l'on arrive à un véritable pullulement de ces produits dans tous les domaines.

En effet, depuis le vêtement que l'on porte jusqu'au pain que l'on mange, tout ce qui nous touche a été teint, blanchi, nettoyé, émulsionné, adouci, amélioré par les « surfactifs ». Leur emprise incontestée s'étend depuis les industries les plus diverses (Schwartz et Perry, 1949) jusqu'à notre table (Pratt, 1952 ; Jansens et Lutz, 1956), en passant par l'hygiène ménagère ou chirurgicale (Schwartz et Perry, 1949 ; Carrat et Girard, 1949), les produits de beauté (Gleason, Gosselin et Hodge, 1957), les dentifrices, les pommades, les médicaments les plus divers (Valko, 1946 ; Berthet, 1947 ; Hall, 1952 ; Kopaczewski, 1953 ; Renault, 1955 ; Li Moli, 1956 ; Blanpin, 1958 ; Charnicki, 1958 ; Longfellow, 1959 ; Bean, 1960).

Pourtant les tensio-actifs synthétiques ionisés ont un inconvénient : ils sont trop toxiques pour être utilisés couramment sans inconvénient (Putnam et Neurath, 1945 ; Hopper, Hulpieu et Cole, 1949 ; Tara, 1950 ; Bidaux, 1951 ; Tara et Lamberton, 1953 ; Pethica et Schulman, 1953 ; Setälä, Holsti et Lundbom, 1957 ; Jacobi, 1957 ; Eickholt et White, 1960).

Aussi, a-t-on reconnu dans les Tweens, tensio-actifs non-ioniques, chimiquement stables, de toxicité faible, un outil précieux dans la technologie de l'émulsion et de la solubilisation (*Atlas Powder Company*, 1950). D'où leur emploi en Pharmacie (Tomarelli, Charney et Bernhart, 1946 ; Neuzil, Tabone et Marquevieille, 1949 ; Neuzil et Marquevieille, 1950 ; Neuzil, 1952 ; Kopaczewski, 1953 ; Renault, 1955 ; Li Moli, 1956 ; Ullmann, 1957 ; Biedebach, 1960 ; Stañescu, Zubcov, Bislarasu et Fica, 1960 ; Nakajima, 1961 ; Lehmann, 1961), en alimentation (Pratt, 1952), en cosmétique (Gleason, Gosselin, Hodge, 1957) et en dermatologie (Pantle, 1954).

Mais bientôt les Tweens cessèrent d'être considérés comme de simples véhicules inertes ; en 1945 déjà, les travaux de Dubos en Bactériologie, puis en 1948 ceux de Krantz en Pharmacodynamie mettaient en lumière les propriétés dynamiques de ces substances.

Les Tweens « agissaient », donnant lieu à des incompatibilités diverses (Ahsan et Blaug, 1960 ; Van Arkel, 1960), à des modifications inattendues d'action (Eiseman, 1948 ; Mirimanoff et Ducommun, 1951 ; Bolle et Mirimanoff, 1952 ; Cogni et Morvillo, 1952 ; Erlandson et Lawrence, 1953 ; Blanpin, 1958 ; Gál, 1961) et d'absorption (Jones, Culver, Drummey et Ryan, 1918 ; Debray, Mehaut et Thuau, 1952) ; ces dernières leur valant des applications fructueuses en thérapeutique.

Les Tweens « révélaient » : ainsi, des doses infraliminaires de substances cancérigènes devenaient dangereusement efficaces par les Tweens (Setälä, Setälä et Holsti, 1954 ; Riska, 1956 ; Dammert, 1958) ; bien plus, des substances, par exemple le rouge écarlate, qui n'avaient pas manifesté leur pouvoir cancérigène lorsqu'on les administrait par une certaine voie, en présence des Tweens « se révélaient » cancérigènes (Masao Umeda, 1958).

Dans la carcinogénèse expérimentale de la peau, le Tween 60 se montrait même plus puissant en tant que promoteur de tumeurs que l'huile de Croton elle-même, qui était réputée être le plus puissant promoteur de tumeurs.

Si bien que Setälä put parler d'« effet Tween 60 ».

***

CHAPITRE II

TRAVAUX ANTÉRIEURS

Depuis les travaux de Dubos (1945), de Dubos et Davis (1946), qui ont mis en évidence l'action stimulante des Tweens sur la croissance du Bacille de Koch, ces substances ont cessé d'être considérées comme de simples véhicules inertes et de nombreuses recherches ont été entreprises dans de multiples domaines, preuve de l'intérêt suscité par ces corps.

1. — TRAVAUX RÉALISÉS SUR LES VÉGÉTAUX

Ce sont les Tweens 20 et 80 qui, à cet égard, ont été le plus étudiés.

Vis-à-vis des végétaux supérieurs leur action toxique est faible, surtout lorsqu'on la compare à celle des tensio-actifs anioniques et cationiques, ces derniers étant les plus toxiques.

Vis-à-vis des végétaux inférieurs, non seulement ces deux Tweens ne sont pas toxiques, mais encore ils agissent comme un véritable facteur de croissance.

Ils exercent de plus un rôle détoxicant lorsqu'on les associe, à forte dose, aux mouillants anioniques ou cationiques.

Ainsi, la feuille d'un végétal supérieur : Elodea Canadensis, plongée pendant 24 heures dans une solution de Tween 80 à 1.10^{-3} g par ml, ne présente aucune altération. Par contre, cette même feuille en présence de certains mouillants anioniques (Laurylsulfonate de Sodium) subit, dans les mêmes conditions, une plasmolyse de ses cellules (Bolle et Mirimanoff, 1949). Même à la concentration de 1.10^{-2} g par ml, le Tween 20 ou le Tween 80 n'exerce aucun effet toxique sur la cellule d'Elodea (Mirimanoff 1953). Ces résultats rejoignent ceux obtenus par Caujolle, Lepault et Moscarella (1950) qui ont pu mettre en évidence que les Tweens 20 et 80 n'affectent pas le développement des plantules, lorsqu'on les introduit dans les milieux de culture à une concentration inférieure ou égale à 1.10^{-2} g par ml.

Linder, Mitchell et Wood (1950) n'ont trouvé aucun effet nocif sur la feuille de Haricot qui soit imputable aux Tweens, utilisés à la concentration de 2.10^{-2} g par ml. Ces résultats ont été confirmés sur la plantule de Haricot par Engler (1950) qui n'a observé aucune inhibition de la crois-

sance par le Tween 80 à la concentration de 3.10^{-3} g par ml ; par contre, à 3.10^{-2} g par ml ce surfactif provoque le dépérissement de la plantule, « probablement à cause des conditions défavorables entrainées par la forte concentration en Tween qui rend le milieu hypertonique ». Un effet inhibiteur du Tween 80 sur la croissance des plantules de pois a été constaté par Deysson et Tran Tan Thong (1959) à partir de la concentration de 2.10^{-3} g par ml ; les concentrations égales ou inférieures à 1.10^{-4} g par ml n'exercent pratiquement aucune influence. Cette inhibition est faible, si on la compare à celle obtenue dans les mêmes conditions expérimentales par les mouillants ionisés : anioniques, tels que le Laurylsulfonate de Sodium qui exerce une action léthale à partir de 3.10^{-4} g par ml, ou cationiques, tels que le Céquartyl A (chlorure d'alkyldiméthylbenzylammonium) qui manifeste une action toxique dès la concentration de 1.10^{-6} g par ml.

Selon Engler (1950), le Tween 80, à la concentration de 3.10^{-3} g par ml et 3.10^{-2} g par ml, est sans action sur la germination ; cet auteur en conclut que la toxicité des tensio-actifs non-ioniques vis-à-vis de la cellule des végétaux supérieurs est pratiquement nulle, alors que celle des cationiques est marquée, les anioniques occupant une position intermédiaire. Mirimanoff (1953) a constaté également l'innocuité du Tween 80 à la concentration de 1.10^{-2} g par ml pour le développement d'une racine.

Neuzil (1952) a étudié les Tweens 20 et 80 en vue de découvrir une action éventuelle sur la « printanisation chimique » des graines, cette idée lui ayant été suggérée par les travaux de Polonovski, Baudu, Robert et Robert (1950) qui avaient observé avec le Tween 60 une véritable activation ou « révélation enzymatique » de la xanthine-déhydrase du lait, comparable en tous points à celle provoquée par le froid. Mais, ni sur la graine de pin maritime, ni sur celle de haricot qu'il a utilisées, l'auteur n'a pu observer une telle action de « printanisation ». Bien au contraire, ces substances se révèlent assez toxiques pour les semences, affectant dès la concentration de 2,5 g pour 100 ml la germination de la graine de pin maritime et, dès la concentration de 1.10^{-4} g par ml, celle de la graine de haricot. Aux concentrations de 5 et 10 g pour 100 ml l'inhibition de germination est totale pour la graine de pin ainsi que pour la graine de haricot à 10 g pour 100 ml. Cette action inhibitrice des Tweens sur la germination des graines a amené l'auteur à formuler des réserves concernant l'emploi des Tweens dans l'agriculture comme agents émulsifiants ou dispersants, pour des produits insecticides ou anticryptogamiques insolubles dans l'eau, « produits dont l'usage se généralise aujourd'hui dans les cultures ».

Deysson et Tran Tan Thong (1959) ont constaté, à leur tour, que le Tween 80 exerce un effet inhibiteur sur la germination du grain de blé à partir de la concentration de 5.10^{-3} g par ml. Cependant, au cours d'une étude cytologique effectuée sur les méristèmes radiculaires du bulbe d'ail, ces auteurs n'ont observé, même dans le cas d'une solution de Tween 80 à 10 g pour 100 ml appliquée pendant plusieurs jours, qu'une faible diminution de l'activité mitotique sans modification des pourcentages aux divers stades, ni apparition de figures anormales.

En ce qui concerne les végétaux inférieurs, le Tween 80, à la concentration de 3.10^{-2} g par ml et 3.10^{-3} g par ml, se comporte comme un facteur de croissance pour certains myceliums (Aspergillus niger, Botrytis cinerea) favorisant dès le premier jour d'ensemencement le développement mycélien alors que les témoins ne manifestent qu'un début de développepement après 2 ou 3 jours (Engler, 1950). Une action stimulante similaire des Tweens 20 et 80 vis-à-vis des champignons a été rapportée par Mirimanoff (1953) qui l'attribue, pour le Tween 80, à la présence d'acide oléique libre, existant toujours en petite quantité dans la molécule de ce composé.

Enfin, ajoutés en proportion convenable, les Tweens exercent une action détoxicante intéressante.

Ainsi, Deysson et Tran Tan Thong (1959) ont pu obtenir une atténuation notable de la toxicité des tensio-actifs anioniques et cationiques à l'égard des bulbes d'Allium sativum, par l'utilisation de fortes concentrations en Tween 80 : vingt fois plus de Tween que de Laurylsulfonate de Sodium (mouillant anionique), deux mille fois plus que de Céquartyl A (mouillant cationique).

De même, Engler (1950) a pu provoquer une accélération marquée du développement mycélien d'Aspergillus niger, en utilisant le Tween 80 à 1.10^{-3} et 1.10^{-4} g par ml conjointement à des concentrations d'antiseptiques (Sulfate d'Oxyquinoléine à 2.10^{-5} et 5.10^{-5} g par ml) qui, seules, ralentissent le développement du mycelium. Ce même auteur a pu observer que le Tween 80, à la concentration de 3.10^{-2} g par ml, est capable de neutraliser de fortes doses d'antiseptiques fungicides (5.10^{-4} et 1.10^{-4} g par ml) chez l'Aspergillus niger.

Selon Mirimanoff (1953) qui a vérifié, à son tour, sur la cellule végétale le net pouvoir détoxicant des Tweens lorsqu'il les associait à des toxiques (antiseptiques), cette propriété peut résulter soit d'une combinaison chimique du Tween avec ceux-là, soit d'une réaction de l'acide oléique libre, contenu dans le Tween 80, à la surface externe de la cellule, aboutissant à la formation d'une barrière qui empêche toute pénétration ultérieure du toxique dans la cellule.

2. — TRAVAUX RÉALISÉS SUR LES MICRO-ORGANISMES

C'est le Tween 80 qui a été le plus étudié dans ce domaine.

Mais c'est le Tween 60 qui, le premier, a retenu l'attention de Dubos (1945). Cet auteur, en utilisant ce tensio-actif comme liant dans des milieux de culture synthétiques liquides, a constaté une forte stimulation de la croissance de souches aviaires de Bacille de Koch avec une pousse améliorée, en profondeur et homogène. Les souches bovines ou humaines sont non seulement insensibles à cet effet stimulant du Tween 60, mais encore inhibées par des concentrations minimes de ce surfactif.

Le même effet stimulant sur la croissance du B.K. (souche aviaire) a été retrouvé avec le Tween 80 (Dubos et Davis, 1946). Ce dernier provoque une croissance plus rapide et plus abondante à partir de faibles inoculums et cet effet est directement relié à la concentration en Tween ajouté au milieu de culture. Ainsi, à des concentrations en Tween 80 de 0,01 g à 0,05 g pour 100 ml, l'on observe une excellente croissance. Cependant, ce tensio-actif manifeste aussi un effet inhibiteur qui peut être détecté à des concentrations plus élevées.

Le B.K. réagit différemment aux Tweens selon les souches ; ceci peut dépendre du fait que certaines d'entre elles (bovines, humaines) sont très sensibles aux traces d'acide gras, toujours présentes dans les Tweens. Ces traces peuvent être toxiques par leur aptitude à former des savons bactéricides, alors que d'autres souches de B.K. (aviaires), très résistantes, utilisent au contraire l'acide oléique libre du Tween 80 pour leur croissance (Dubos et Middlebrook, 1947).

Le Tween 80 dit « purifié », c'est-à-dire dont l'acide oléique libre a été combiné, agit uniquement comme un facteur de croissance sur les bactéries. C'est pourquoi l'on ajoute au milieu synthétique liquide une petite quantité de sérum albumine qui fixe l'acide gras libre des préparations commerciales de Tween 80. L'on doit veiller surtout à ce que le milieu soit dépourvu de lipases qui hydrolyseraient le Tween et libéreraient des radicaux gras acidyl.

Selon Dubos et Middlebrook (1947) l'action du Tween sur le B.K. est doublement favorable :

— d'une part, ce produit favorise le mouillage de la capsule cireuse du bacille tuberculeux : par sa longue chaîne aliphatique il s'adsorbe sur la portion lipidique de la surface bactérienne, sa chaîne polyoxyéthylénique forme alors une couche hydrophile qui enveloppe le bacille ; d'où la pousse homogène et en profondeur de celui-ci dans les milieux synthétiques liquides,

— d'autre part, ce Tween se comporte comme une source nutritive, fournissant au B.K. un acide gras directement assimilable.

Les bacilles, ayant poussé dans ce milieu, gardent toute leur virulence (Pierce, Dubos et Middlebrook, 1947).

C'est avec le Tween 80 que Dubos et Davis (1946) ont obtenu les résultats les plus homogènes et les plus reproductibles ; par contre, avec le Tween 60, ces auteurs ont observé, d'un échantillon à l'autre, d'importantes variations d'action qu'ils attribuent au mode de préparation des Tweens. Celui-ci, en effet, rend difficile l'obtention de produits rigoureusement identiques en raison notamment :

— des différentes modalités d'anhydrisation du sorbitol,

— de la nature des acides gras utilisés pour l'estérification, qui dérivent de corps gras naturels et qui, même purifiés, renferment toujours un faible pourcentage de composés à longueur de chaîne voisine,

— de la répartition, enfin, des chaînons d'oxyde d'éthylène sur les oxhydriles libres du sorbitan, qui s'effectue de manière statistique.

Quant aux Tweens 20 et 40, Dubos et Davis (1946) ont constaté une action inhibitrice sur la croissance du B.K., lorsque ces produits étaient ajoutés aux milieux de culture synthétiques à la concentration de 0,005 g pour 100 ml ou même moins.

Sattler et Youmans (1948) ont observé que le Tween 80 « non purifié », utilisé à la concentration de 0,05 g pour 100 ml en milieu synthétique liquide, inhibe nettement le taux de croissance des bacilles tuberculeux virulents d'une souche humaine (H 37 Rv). Ces auteurs ont été surpris de constater que le Tween 80 même « purifié », c'est-à-dire dont l'acide oléique libre a été « fixé » par de l'albumine, exerce à la même concentration de 0,05 g pour 100 ml un effet bactériostatique similaire quoique de degré moindre. Mais, « rien ne prouve que les autres souches de bacilles tuberculeux virulents humains réagiraient de la même façon au Tween 80 » (Sattler et Youmans, 1948).

Le Tween 40, aux concentrations de 1.10^{-3} et de 1.10^{-2} g par ml, s'est révélé tout à fait inoffensif pour le bacille tuberculeux lors d'une étude de l'effet bactéricide de 142 agents tensio-actifs sur ce germe (Smith, Nishihara, Golden, Hoyt, Guss et Kloktzel, 1950). Les agents cationiques ou anioniques sont également peu toxiques pour cette bactérie ; par contre, vis-à-vis des bacilles pathogènes autres que les bacilles tuberculeux, les sels d'ammoniums quaternaires se sont révélés très actifs.

En milieu de culture liquide, le Tween 80, utilisé à des concentrations de 0,3 à 2 g pour 100 ml, transforme le Staphylococcus aureus R (Rough : rugueux) en une suspension S (Smooth : lisse) mais n'entraîne pas de modification bactérienne en milieu solide à l'agar (Gershenfeld et Johnson, 1953) ; par contre, d'autres espèces telles que Streptococcus et Neisseria n'ont pas été affectées par cet agent tensio-actif. Si le Tween 80 agit vis-à-vis du Staphylocoque uniquement selon un phénomène physique, comment expliquer que le Laurylsulfonate de Sodium également tensio-actif, mais anionique, n'a aucune influence sur la structure de cette bactérie ?

A leur tour, Yamane, Minami et Yasui (1954) ont mis au point un milieu simple au Tween 80 pour la culture du B.K.. Le Tween 80 a été utilisé comme seule source de carbone, les autres constituants étant minéraux. Ce milieu, contenant 5 g pour 1.000 ml de Tween 80, favorise la croissance rapide et homogène du B.K., dont il permet d'examiner dans une courte période la résistance vis-à-vis des antibiotiques.

Si le Tween 80 favorise la croissance du Bacille de Koch, il augmente en même temps sa sensibilité à divers agents chimiques, tels que : colorants, antibiotiques.

Ainsi, en 1950 au Canada, Aubert a utilisé et préconisé la méthode de Ziehl pour la coloration du B.K., mais en présence de Tween 80 et à froid.

Cette modification de la méthode de coloration a été adoptée par Desbordes et Guyotjeannin (1952) ; la quantité de Tween 80 ajoutée au colorant est faible (10 gouttes pour 100 ml de solution de fuschine). Grâce à ce tensio-actif, la teinte des B.K., obtenue par ce procédé, est brillante, contrastant ainsi avec celle obtenue par la coloration classique (effectuée à chaud) ; de plus, avec cette nouvelle méthode de coloration à froid les risques d'altération du Bacille de Koch sont réduits.

Toujours *in vitro*, le B.K., traité au Tween 80 à concentration relativement faible (1 g pour 100 ml), présente une sensibilité accrue à la Streptomycine ainsi qu'aux autres antibiotiques connus : le P.A.S. par exemple (Youmans et Youmans, 1948, Youmans 1950).

Cette propriété a valu au Tween 80 un essai d'application en thérapeutique antituberculeuse (Pollet, Gaultier, Fournier, 1951). Cependant, des réactions d'intolérance ont été remarquées pour des doses dépassant 0,40 g par jour de ce tensio-actif, administré par voie intraveïneuse.

A l'heure actuelle, le Tween 80 est couramment utilisé en Bactériologie où il se montre précieux en tant que facteur de croissance pour le Bacille de Koch, dans les milieux de culture synthétiques liquides, et en tant qu'agent facilitant *in vitro* le diagnostic de ce germe.

***

Selon les micro-organismes traités, les Tweens se révèlent tantôt peu ou pas toxiques, tantôt ils agissent en facteurs de croissance.

Ainsi, Fauré-Frémiet et Thaureaux (1949) n'ont observé aucun effet toxique du Tween 80, utilisé à des concentrations de 0,1 à 0,01 g pour 100 ml, vis-à-vis de l'œuf de Teredo Norvegica ; à ces mêmes concentrations les détergents anioniques (Duponol, Igepon) provoquent très rapidement une cytolyse totale de l'œuf.

En 1949, Kidder et Dewey ont rapporté que certains Tweens stimulent la croissance de Tetrahymena pyriformis. Plus tard, ces auteurs ont remplacé le Tween 85, utilisé dans leur milieu de culture, par le Tween 80 qui a l'avantage de donner des solutions claires. Et en 1951, ils rapportent que le Tween 80, à la dose de 8 mg par ml, semble avoir doublé le taux de croissance de Tetrahymena.

En 1954, Kidder, Dewey et Heinrich constatent que le traitement de Tetrahymena pyriformis par le Tween 80 est loin d'être sans inconvénient : en effet, les cellules ainsi traitées sont devenues difficiles à manier, car elles ont tendance à former une couche à la surface du liquide lorsqu'on les centrifuge et, de plus, elles sont devenues très fragiles. Ces auteurs ont trouvé que la stimulation par les Tweens survient en fait lors des phases de croissance relativement précoces et qu'elle est d'un ordre de grandeur plus petit que celui qu'on a pu supposer initialement.

Cet effet stimulant du Tween 80 sur la croissance de Tetrahymena pyriformis a été confirmé par Jasmin (1961). Pour une concentration en

Tween 80 de 10 mg par ml, cet auteur a constaté, en utilisant la densité optique comme critère, un accroissement du taux de croissance de ce micro-organisme de quelque 100 pour 100. Mais, d'après cet auteur, ce taux observé ne correspondrait pas exactement à la réalité. En effet, si l'action stimulante du Tween 80 sur la croissance de Tetrahymena semble véritable, l'apparition d'une pigmentation noire, due à cet agent tensio-actif et proportionnelle à la concentration de celui-ci, la diminution du nombre de cellules et une légère augmentation de leur poids sec, sont autant de facteurs qui peuvent modifier la densité optique et faire surestimer l'augmentation du taux de croissance réel. Les Tweens 20, 40, 60, 65, 81 et 85 déterminent une pigmentation analogue bien que plus faible que celle induite par le Tween 80.

3. — TRAVAUX RÉALISÉS SUR LES CULTURES DE TISSUS ET SUR LES EMBRYONS

Les travaux de Dubos ont montré l'action bénéfique de certains Tweens pour le Bacille de Koch dans les milieux de culture synthétiques liquides. Ces résultats ont incité certains chercheurs à appliquer ces tensio-actifs à l'amélioration des milieux de culture tissulaires en Embryologie. Mais, au lieu de l'effet escompté, c'est une inhibition de croissance qui a été obtenue ; de sorte qu'il faut réduire fortement les concentrations préconisées par Dubos si on veut quand même utiliser ces produits.

Ainsi, Morton et ses collaborateurs (1950), en étudiant la survie des cellules du mésenchyme d'embryon de poulet dans une mixture nutritive entièrement synthétique, ont constaté que tous les Tweens testés : Tween 20, 40, 60, 80, 85, sont nettement toxiques pour les cellules animales aux concentrations de 0,05 et 0,50 g pour 100 ml. Des concentrations de 0,00005 à 0,005 g pour 100 ml se sont révélées convenables pour les études de nutrition cellulaire animale. Les expériences de ces auteurs ont établi également que l'acide oléique et les divers Tweens sont toxiques, aux mêmes concentrations environ, pour les cellules animales dans les cultures tissulaires.

Des études de toxicité des Tweens ont été également effectuées sur des œufs.

Neuzil (1952) a étudié, selon la technique d'Ancel et Wolf, la toxicité des Tweens 20, 40, 60 et 80 à l'égard des œufs de poule âgés de 2 jours. C'est le Tween 20 qui s'est montré le plus toxique : à la dose de 25 mg par œuf il provoque, dans tous les cas, la mort de l'embryon après 24 heures, soit au 4e jour d'incubation. Les embryons n'ont présenté aucune lésion caractéristique. Quant au Tween 80, il s'est montré également très actif à la dose de 25 mg par œuf, tuant les cinq embryons sur lesquels a porté l'expérience entre le quatrième et le cinquième jour. Des plages hémorragiques, consécutives à l'action de ces deux Tweens, ont été observées. Dans les mêmes conditions, les Tweens 40 et 60 ont permis, dans un tiers

des cas environ, la survie des embryons qui, une fois sacrifiés, n'ont révélé aucune particularité notable.

Les Tweens, d'après ces expériences, ne présentent pas de pouvoir tératogène, mais, comme ils ne sont pas dénués de toxicité pour l'embryon de poulet, « ils ne sauraient être employés comme des substances solubilisatrices neutres » (Neuzil, 1952).

A leur tour, Hermann et Lubchenco (1953) ont travaillé sur des œufs de poule et ont constaté que la plus petite dose de Tween 80 qui provoque une diminution dans le nombre des embryons survivants, lorsqu'on l'injecte dans la membrane chorio-allantoïque au 4e jour d'incubation, est : 2 mg de Tween par gramme de tissu (à ce stade précoce le poids de l'embryon est environ 50 mg). Dans les mêmes conditions, le Triton X-100 (arylalkyl polyéther de phénol), autre détergent non-ionique, agit déjà à la dose de 0,1 mg par gramme de tissus. Avec l'âge croissant des embryons ces auteurs ont observé une diminution de la toxicité des deux tensio-actifs. Au cours de ces expériences, aucune anomalie du développement n'a été remarquée et le mécanisme de l'action toxique de ces produits reste inexpliqué.

4. — ESSAIS DE TOXICITÉ A L'ÉGARD DES ANIMAUX DE LABORATOIRE

Essais sur Daphnia pulex

Neuzil (1952) a constaté que les Tweens 20, 40, 60 et 80 présentent, tous les quatre, une légère toxicité pour Daphnia pulex ou « puce d'eau ». C'est le Tween 20 qui apparaît le plus nocif dans ces expériences : il ne permet qu'une survie d'une dizaine d'heures pour des concentrations allant de 0,31 à 2,5 g pour 100 ml, de quatre heures seulement pour une concentration de 5 g pour 100 ml (alors que dans les conditions témoins, elles restent vivantes plus de 48 heures). Les 3 autres Tweens, bien que moins toxiques, se comportent néanmoins de façon analogue, le Tween 80 manifestant le plus tardivement sa toxicité. Pour ces quatre agents, la toxicité augmente avec la concentration des solutions. La symptomatologie de l'intoxication de la Daphnie pour 5 g pour 100 ml de Tween 20 est comparable à celle provoquée par le venin de crapaud : après une dizaine de minutes de vive agitation, les daphnies s'immobilisent au fond du tube qui les contient ; puis, de faibles mouvements spasmodiques des antennes et une contraction violente du post-abdomen apparaissent. On peut observer la persistance des battements cardiaques pendant encore une heure ou deux après l'immobilisation complète de l'animal.

Les agents tensio-actifs ionisés, utilisés dans les mêmes conditions expérimentales, se sont montrés, ici encore, bien plus toxiques que les Tweens : ainsi l'action toxique du Désogène, agent cationique, pour la Daphnie, se manifeste déjà à la concentration de 0,015 g pour 100 ml,

celle du Laurylsulfate de Sodium, tensio-actif anionique, dès 0,125 g pour 100 ml.

Neuzil a ensuite réalisé une association Tween-mouillant ionisé (Désogène, Laurylsulfate de Sodium) et a pu constater une nette diminution de toxicité : pour obtenir cet effet détoxicant, l'auteur a dû ajouter de fortes concentrations en Tween par rapport à l'agent mouillant ionisé : quarante fois plus de Tween que de Désogène pour doubler le temps de survie des Daphnies, dix fois plus que de Laurylsulfate de Sodium pour obtenir une inhibition complète de la toxicité. Cet effet détoxicant des Tweens rappelle celui évoqué par Engler (1950), Mirimanoff (1953), Deysson et Tran Tan Thong (1959) concernant la cellule végétale.

Signalons enfin que les polyéthylène-glycols, dont le poids moléculaire s'échelonne de 300 à 10.000 et qui sont très voisins des Tweens par leur partie hydrophile, ne sont pas toxiques pour Daphnia pulex même à la concentration de 2,5 g pour 100 ml (Neuzil, 1952). Les conditions de température n'ont pas été précisées par les auteurs.

Essais sur les larves de Batraciens

Les expériences de Dastugue et Boulonnais (1953) ont montré que le Tween 80 est peu toxique pour les larves de Batraciens. En effet, à la concentration élevée de 10 g pour 100 ml, il faut un délai relativement long de 180 minutes avant d'obtenir la mort des larves testées. « Il semble qu'il n'y ait aucun rapport direct entre la tensio-activité du produit et son pouvoir toxique. Nous sommes en présence d'une substance extrêmement tensio-active, non narcotique et relativement peu toxique ». Les agents cationiques, par contre, utilisés par ces auteurs, agissent déjà à la concentration de 1.10^{-6} g par ml et les anioniques au-dessus de 5.10^{-4} g par ml, alors que pour les non-ioniques il faut atteindre en moyenne 1/500 pour obtenir un effet toxique sur les têtards. Ici encore, nous retrouvons l'ordre de toxicité décroissant observé précédemment : cationique — anionique — non-ionique. Les auteurs signalent qu'avec ces doses toxiques il se produit « une véritable lyse de la larve dont les téguments s'en vont en lambeaux ».

Essais sur les Poussins

Ringrose et Waller (1959), à la suite des travaux d'Ely (1951), ont introduit dans la nourriture de poussins mâles, jusqu'à l'âge de dix semaines, du Tween 20, du Tween 60, ainsi que 6 autres tensio-actifs non-ioniques à des taux de 0,1, 1 et 2 g pour 100 g d'aliments. Ces auteurs n'ont pas retrouvé l'action stimulatrice de croissance signalée par Ely à propos de certains surfactifs non-ioniques ; en effet, si le Tween 20 a amélioré très légèrement la croissance des poussins, tel n'a pas été le cas du Tween 60 qui, même au taux de 2 g pour 100 g, n'a manifesté aucun effet stimulant. « Des modes de croissance satisfaisants, une absence de diarrhée, pas de

mortalité et des examens d'autopsie négatifs ont indiqué que les surfactifs, aux concentrations testées, sont inoffensifs pour les poussins mâles jusqu'à l'âge de dix semaines ». Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Scott, Johnson et Goffi (1952) qui n'ont observé aucune augmentation de croissance attribuable à la présence des surfactifs non-ioniques.

Essais sur les Souris

Toxicité immédiate

Hopper et ses collaborateurs (1949) ont étudié la toxicité aiguë, par administration *per os* et intraveineuse, de 14 agents tensio-actifs non-ioniques, à l'égard de la souris.

Voici les résultats que ces auteurs ont obtenus avec les Tweens 20 et 80.

Produits étudiés	Voie orale DL 50, g/kg (temps d'observation : 72 h)	Voie intraveineuse DL 50, mg/kg (temps d'observation : 72 h)
Polyoxyéthylène-20-sorbitan-monolaurate (Tween 20)	25,00	3.750
Polyoxyéthylène-20-sorbitan mono-oléate (Tween 80)	25,00	5.800

Dans les mêmes conditions expérimentales, les tensio-actifs ionisés se sont montrés beaucoup plus agressifs — les agents cationiques se révélant à cet égard plus actifs que les anioniques.

L'ordre de toxicité décroissante : cationiques, anioniques, non-ioniques, remarqué à propos des végétaux et des micro-organismes, se confirme sur les mammifères.

Ainsi que l'ont signalé Hopper, Hulpieu et Cole (1949) nous remarquons, d'après les résultats de leurs recherches, qu'il ne semble pas y avoir un rapport entre la toxicité aiguë par la veine et la toxicité aiguë par voie orale.

Lambert, Miller et Frost (1956) ont obtenu avec différents Tweens, à l'injection intraveineuse unique dans la veine de la queue de la souris, les résultats suivants (v. tableau, p. 42) :

Nom commercial	Type chimique	Forme administrée	Toxicité aiguë par voie intraveineuse, chez la souris, mg de produit/20 g d'animal
Tween 60	Polyoxyéthylène-sorbitan monostéarate	Emulsion à 1 % avec 10 % huile	0 sur 4 moururent à 10 mg 0 sur 3 » à 15 mg 2 sur 4 » à 20 mg
Tween 60	Polyoxyéthylène-sorbitan monostéarate	Solution à 2 % dans 5 % dextrose	0 sur 3 » à 40 mg
Tween 61	Polyoxyéthylène-sorbitan monostéarate	Emulsion à 2 % dans 15 % huile	0 sur 3 » à 20 mg 3 sur 3 » à 40 mg
Tween 65	Polyoxyéthylène-sorbitan-tristéarate	Emulsion à 1 % dans 15 % huile	0 sur 3 » à 20 mg
Tween 80	Polyoxyéthylène-sorbitan mono-oléate	Solution à 2 % dans dextrose à 5 %	0 sur 3 » à 20 mg 0 sur 3 » à 20 mg
Tween 81	Polyoxyéthylène-sorbitan mono-oléate	Solution à 2 % dans sérum physiologique	3 sur 3 » à 40 mg 3 sur 3 » à 40 mg

Toxicité différée

A un taux inférieur à 15 g pour 100 ml, le Tween 60, ajouté au régime de la souris depuis le sevrage jusqu'à la maturité sexuelle, n'a entraîné aucun trouble de croissance. Au delà de cette concentration « critique », des perturbations gastro-intestinales et une diminution des prises nutritionnelles étaient visibles (Allison, Rosenthal et Mills, 1952).

Ces résultats rejoignent sensiblement ceux obtenus par Brush, Mc Coy, Rosenthal, Stauber et Allison (1957) qui n'ont rapporté une mortalité assez élevée que pour des taux de l'ordre de 15 g pour 100 g de Tween 60 dans le régime de base de souris.

Ershoff et Hernandez (1959) ont nourri des souris impubères avec un régime hautement purifié, contenant 7,5 g pour 100 g de Tween 60. Ces auteurs ont observé de la diarrhée et un retard de croissance ; les animaux étaient chétifs et présentaient une durée de vie diminuée. Ces effets ont été amplement corrigés par l'administration concomitante d'aliments encombrants pour le tractus gastro-intestinal, tels que la farine de luzerne ou l'ivraie sèche, l'herbe de verger, le chiendent au taux de 10 g pour 100 g, ainsi que de Carragahen, d'Alginate de Sodium ou d'Agar au taux de 5 g pour 100 g. Chow, Burnett, Ling et Barrows (1953) suggèrent que la toxicité accrue du Tween 60, observée avec le régime purifié, est due à une insuffisance, dans la ration utilisée, de résidus capables d'absorber le surfactif « lequel est irritant pour le tractus intestinal en vertu de ses propriétés physiques ».

Essais sur les Rats

Toxicité immédiate

Au cours d'expériences de toxicité aiguë sur le rat blanc, Krantz, Culver, Carr et Jones (1951) ont constaté l'innocuité du Tween 80, à la dose de 20 ml par kg en administration orale. Le foie et les reins ont été trouvés normaux à l'autopsie.

Eagle et Poling (1956) ont, à leur tour, effectué des expériences de toxicité aiguë par voie orale, sur les rats mâles, avec divers dérivés polyoxyéthyléniques.

Les Tweens 20 et 80, dont les effets ont été observés pendant 1 semaine, ont donné les résultats suivants :

Produits étudiés	DL 50 ml/kg	Nombre d'animaux utilisés
Tween 20	36,7	57
Tween 80	54,5	54

La DL $_{50}$ obtenue chez le rat, avec le Tween 80 en injection intraveineuse, a été : 5,8 g/kg (Krantz, 1951).

Toxicité différée

Krantz (1951) a nourri des rats blancs avec un régime contenant 2 g de Tween 80 pour 100 g pendant toute leur vie sans observer d'effets fâcheux tant macro- que microscopiques.

Poling, Eagle et Rice (1956) et Eagle et Poling (1956) ont étudié les effets provenant de l'ingestion pendant 21 semaines de Tween 20 ainsi que ceux de deux autres dérivés tensio-actifs du polyoxyéthylène, chez le rat ; ces substances ont été administrées à des taux s'échelonnant de 5 à 25 g pour 100 g. Les rats, servant de témoins, ont reçu du saindoux ou des mono- et diglycérides dans leur nourriture.

En général, les animaux nourris avec les substances expérimentales ont montré :

— un retard de croissance,
— une taille adulte diminuée,
— une capacité d'utilisation de la nourriture nettement diminuée,
— un besoin d'eau nettement augmenté,
— une apparence générale misérable,
— une mortalité augmentée,
— une diarrhée légère ou marquée (observée notamment pour le Tween 20).

On a trouvé de plus chez ces animaux à l'examen macroscopique :

— une incidence de 100 pour 100 de : reins élargis, calculs rénaux, diarrhée, ulcération de la queue dans la région de l'anus (avec inflammation aiguë),

— une incidence de 75 pour 100 de : calculs de la vessie, élargissement marqué du caecum.

A l'examen microscopique, ces mêmes rats ont montré 100 pour 100 d'incidence des faits suivants :

— atrophie des tubules testiculaires,
— concrétions calcifiées du rein,
— obstruction des tubules rénaux,
— tissu lymphoïde splénique diminué,
— atrophie des cellules parenchymales du foie,
— tissu lymphoïde diminué dans les ganglions mésentériques.

L'on a pu constater également une haute incidence de :

— spermatogénèse diminuée (86 pour 100),
— néphrite (88 pour 100),
— hématopoïèse extramédullaire augmenté (88 pour 100),
— hémosidérose du stroma mucosal du caecum.

« Ces effets nuisibles, observés pour des concentrations, dans la ration alimentaire, aussi basses que 5 g pour 100 g, indiquent qu'une grande prudence devrait être exercée avant que de telles substances soient utilisées dans les denrées livrées à la consommation ».

Ces effets toxiques, concernant deux monostéarates de Polyoxyéthylène (Myrjs) et le Tween 20, n'ont pas été retrouvés par Krehl, Cowgill et Whedon (1955) avec le monostéarate de Polyoxyéthylène-8 (Myrj 45) ; ces auteurs ont administré ce produit à des rats pendant un an et demi aux taux de 10 et 20 g pour 100 g et n'ont relevé aucune lésion toxique tant apparente que microscopique.

Oser et Oser (1956, 1957) rapportent une croissance et une utilisation de la nourriture satisfaisantes chez des rats, recevant dans leur régime, pendant deux ans, des Myrjs, Tweens et Spans aux concentrations de 5 et 10 g pour 100 g. Néanmoins, au taux de 20 g pour 100 g, ces auteurs ont observé, avec les Tweens 60, 65 et 80, une diarrhée modérée s'accompagnant d'une capacité d'assimilation de la nourriture diminuée et d'une apparence misérable. Les rats mâles ont été généralement plus affectés que les femelles. La progéniture, à travers trois générations successives, a montré une certaine diminution de la durée de vie pour des concentrations en produit de 10 et 20 g pour 100 g et une diminution de la lactation pour une concentration de 20 g pour 100 g. Les examens histologiques et histopathologiques n'ont révélé aucune anomalie qui soit attribuable spécifiquement à l'un ou à l'autre de ces émulsifiants.

Le Tween 60, introduit dans le régime de rats à des taux variant de 2 à 25 g pour 100 g, a produit une diarrhée marquée aux concentrations de 10 et 25 g pour 100 g ainsi qu'un élargissement du caecum (léger à 10 g pour 100 g, mais marqué à 25 g pour 100 g) ; un poids de foie augmenté a été également observé au taux de 25 g pour 100 g (Fitzhugh, Bourke, Nelson et Frawley, 1959).

Signalons enfin des tests de toxicité chronique effectués sur le rat par voie intraveineuse, par Lambert et ses collaborateurs (1956), avec le Tween 60 en solution à 0,5 g pour 100 ml dans une solution de dextrose USP à 5 g pour 100 ml, à la dose de 1 ml pour 100 g d'animal et pendant une durée de 5 jours. Des injections ont été également réalisées au moyen d'une émulsion contenant 0,5 g pour 100 ml de Tween 60, 15 g pour 100 ml d'huile de blé et 5 g pour 100 ml de dextrose. Il n'y a eu aucun changement important dans les organes examinés, par rapport à ceux des témoins, qui puisse être attribué à la solution ou aux émulsions de Tween 60.

Essais sur les Hamsters

La DL $_{50}$ obtenue chez le hamster lors d'une étude de toxicité aiguë du Tween 20, par voie orale, est de 18 ml par kg (Eagle et Poling, 1956). L'observation des animaux a été poursuivie pendant une semaine.

Ces mêmes auteurs ont administré oralement à ces animaux du Tween 20

ainsi que du polyoxyéthylène monostéarate (Myrj) aux taux de 5, 10 et 15 g pour 100 g dans la ration alimentaire, pendant 28 à 39 semaines, et ont constaté une mortalité inhabituellement élevée, ainsi que des : diarrhées chroniques, testicules atrophiés, parois de vessies épaissies, reins distendus, caecums élargis, hémosidérose frappante du foie, du caecum et de la rate, cirrhose du foie.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus par Schweigert, Mc Bride et Carlson (1950) qui ont observé, lors d'ingestion prolongée de 5 ou 15 g pour 100 g, de Polyoxyéthylène monostéarate (Myrj), des modifications marquées du tractus gastro-intestinal, de la diarrhée sévère et une mortalité augmentée.

A leur tour, Allison et ses collaborateurs (1952), en nourrissant des hamsters avec un régime comportant du Myrj 52, du Span 60 et du Twe n 60, ont observé que ces tensio-actifs, à la concentration de 15 g pour 100 g, entraînent des perturbations gastro-intestinales (diarrhées) et une prise de nourriture réduite.

Cette réaction diarrhéique aux Tweens, qui semble constante, a été retrouvée par Brush et ses collaborateurs (1957) pour des concentrations de Tween 60, égales ou supérieures à 5 g pour 100 g, dans le régime d'hamsters ; ces auteurs ont constaté, en outre, quelques calculs rénaux et de la néphrite interstitielle.

Essais sur les Lapins

Krantz et ses collaborateurs (1948) ont souligné l'importance de la concentration des solutions de Tweens pour la toxicité de ces produits par voie intraveineuse. En effet, si des lapins de 2-2,5 kg supportent une injection intraveineuse de 5 à 10 ml de solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml, par contre, les solutions à 20 g pour 100 ml sont fatales dès le volume d'injection de 5 ml (la durée de l'injection n'a pas été précisée par les auteurs). La mort est presque instantanée, précédée de nystagmus, d'exophtalmie, d'halètement et de rigidité musculaire.

Kellner, Correll et Ladd (1948) qui ont effectué des études de toxicité chronique du Tween 80 a l'égard du lapin, n'ont pu détecter aucun effet toxique lorsqu'ils nourrissaient ces animaux, quotidiennement pendant 20 semaines, avec 10 ml de Tween 80 apporté en supplément au régime de base.

Enfin, Hopper et ses collaborateurs (1949), au cours d'une étude de l'action irritante de divers tensio-actifs sur la cornée de lapin, n'ont relevé aucune irritation qui soit imputable aux Tweens 20 et 80 lorsque ces substances sont appliquées à la concentration de 1 g pour 100 ml. Là encore, ce sont les tensio-actifs cationiques qui se sont révélés les plus irritants.

Essais sur les Chiens

Pour le Tween 80, la dose léthale chez le chien est de l'ordre de 1.600 mg/kg (Schubert et Wretling, 1961).

Le chien est l'animal de laboratoire qui s'est révélé, jusqu'à présent, le plus sensible à l'action des Tweens (Krantz et ses collaborateurs, 1948, 1949).

A l'injection intraveineuse de Tween, le chien réagit de façon typiquement individuelle en présentant un urticaire généralisé qui se manifeste dès les faibles doses (0,1 ml/kg d'une solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml) et qui est accompagné d'une chute brutale et prolongée de la pression sanguine, surtout nette pour les doses plus élevées (10 ml/kg d'une solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml). Cette réaction de type allergique semble due à la libération d'histamine ou d'une substance ressemblant à l'histamine.

Les Tweens 40, 60 et 80 agissent de la même façon que le Tween 20 et produisent le même effet dépressif caractéristique chez cet animal.

Les manifestations agressives des Tweens sur le chien sont : le prurit, l'urticaire, l'érythème, l'augmentation de la sécrétion gastrique, les vomissements qui apparaissent promptement dès les faibles doses (0,1 ml/kg d'une solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml par voie intraveineuse).

Dès la dose de 0,02 ml par kg de Tween 20 à 5 g pour 100 ml, la pression sanguine s'abaisse et cette chute devient marquée pour 0,5 ml par kg de cette même solution. Pour les doses de cet ordre, les animaux présentent une hémoglobinurie marquée. La chute de la pression artérielle est importante et son niveau peut descendre à la moitié ou même au cinquième de sa valeur originale. Les injections de Tween 20 produisent également une prompte mais transitoire accélération du rythme cardiaque. De légers changements dans le rythme du pouls, seuls, sont observés lorsque l'animal est anesthésié. Des études électrocardiographiques chez deux chiens, lors de la période d'hypotension produite par le Tween 20, ont montré une diminution d'amplitude du pic R et de l'onde T.

Trait frappant : l'animal ayant reçu une première injection de Tween demeure, pendant et après la récupération, totalement réfractaire à une deuxième injection de Tween.

La réponse dépressive au Tween 20, mise en évidence chez le chien, n'est pas produite par le sorbitol, le sorbitan, le laurate d'éthyle ou la chaîne polyoxyéthylénique isolée par hydrolyse (Krantz et Bird, 1949). Cette réaction de type allergique ne s'obtient pas chez d'autres espèces d'animaux ni chez l'homme. Ainsi, Krantz et ses collaborateurs (1948) ont effectué chez trois patients, dont un cancéreux et deux tuberculeux, des injections intraveineuses répétées de 2,5, 5 et 7,5 ml de solution de Tween 20 (de titre non précisé) ; aucune modification de la pression sanguine ou du pouls et aucun symptôme subjectif n'ont été relevés. Ces

auteurs ont également pratiqué des injections intradermiques chez l'homme au moyen de solutions de Tween 20 à 0,5 - 5 g pour 100 ml. Aucun bouton plus grand que celui produit par des injections témoins de solution saline normale n'a été observé ; ce fait semble démontrer l'absence d'allergie de l'homme au Tween 20.

Le loup est moins sensible aux substances de type Tween que le chien ; le renard, par contre, manifeste une réponse plus forte qui dans chaque cas est fatale à l'animal (Krantz, Carr, Bubert et Bird, 1949).

L'urticaire observé par Krantz, au cours de l'administration intraveineuse du Tween 20 au chien, a été également signalé par Ivy, Tanturi, Hernandez et Baroso (1948).

Selon Cogni et Morvillo (1952), le chien tolère sans dommage apparent, par voie intramusculaire, des doses de 5 ml par kg de Tween 80 (dilution au demi dans le sérum physiologique).

Des émulsions grasses, contenant 0,5 g pour 100 ml de Tween 60, ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens, à la dose de 30 ml par kg, pendant plusieurs semaines ; aucun effet n'a été observé tant sur les constantes biologiques du sang que sur les fonctions hépatiques et rénales (Lambert et ses collaborateurs, 1956).

De même, des rations alimentaires, contenant 1 à 10 g pour 100 g de Tween 60, ont été fournies à des chiots pendant 14 semaines à partir du sevrage et n'ont entraîné aucune modification de la croissance de ces animaux (Brush et ses collaborateurs, 1957).

Krantz, Carr, Bubert et Bird (1949) ont effectué des tests sur des chiens au moyen de 0,01 ml d'une solution de Tween 20, à 1 g pour 200 ml dans du sérum physiologique, administré par voie intradermique ; ces auteurs ont pu observer, dans l'espace de 20 minutes, l'apparition sur l'abdomen d'une papule rose d'au moins 1 cm de diamètre.

Essais sur les Singes

Krantz et ses collaborateurs (1948) ont injecté par voie intramusculaire et par voie sous-cutanée 5 ml d'une solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml, pendant 20 jours, à des singes (Maccacus Rhésus). Après sacrifice des animaux, ces auteurs ont trouvé aux points d'injection de l'œdème sous le corium, de la nécrose des fibres du collagène, une certaine infiltration leucocytaire et une légère réponse fibroblastique. Par contre, le nombre de globules rouges, la moelle osseuse, le foie, les reins et le rythme cardiaque n'ont pas été sensiblement affectés par ces injections.

De même, l'administration orale à des singes (Maccacus Rhésus), pendant 10 mois, de 1 g par jour de Tween 80 n'a révélé à l'autopsie aucune modification histologique ou viscérale.

5. — RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE

Pharmacodynamie expérimentale

A. — *Essais sur les organes isolés*

Cogni et Morvillo (1952) ont découvert l'activité antispasmodique nette du Tween 80, alors que cette substance était considérée comme inerte.

En effet, ces auteurs ont observé que le Tween 80, à la concentration de 1.10^{-5} g par ml, inhibe l'activité spontanée de l'intestin de lapin et en diminue la réactivité aux agents stimulants (acétylcholine par exemple).

Sur l'utérus isolé, ce tensio-actif manifeste également une certaine activité antispasmodique jusqu'à la concentration de 1.10^{-4} g par ml.

Sur l'oreille isolée de lapin, ces mêmes auteurs ont trouvé que le Tween 80, perfusé sous forme d'une solution à 1 g pour 100 ml, inhibe l'activité de fortes doses d'adrénaline de l'ordre de 1.10^{-6} g par ml.

De même, Blanpin (1960) a constaté que le Tween 80, à la dose relativement forte de 1 mg, inhibe de 60 pour 100 la contraction du duodénum de rat due à 1 à 2 µg d'acétylcholine.

Quant au Tween 20, il a peu d'effet sur l'iléon de rat aux concentrations de 0,1 à 100 γ et, même après 100 γ de Tween 20, l'intestin réagit normalement à l'acétylcholine, l'histamine et au chlorure de baryum.

Par contre, si on fait agir d'abord l'acétylcholine ou l'histamine et si on ajoute ensuite une quantité minime d'agent mouillant (1.10^{-6} g par ml), on peut observer une inhibition sensible de l'activité myotrope. Mais les contractions déclenchées par le chlorure de baryum ne sont pas influencées par l'adjonction de Tween 20 (Wiegershausen, 1959).

Ce même auteur a également expérimenté deux tensio-actifs ionisés : cationique et anionique, et a constaté que c'est l'agent cationique qui produit la plus forte inhibition.

Selon cet auteur, l'agent tensio-actif présente une certaine affinité pour les récepteurs de l'intestin, ainsi que le prouve la capacité de fixation, variable, observée au cours de l'administration préalable de l'agent tensio-actif ; et d'après lui, l'agent mouillant se combinerait au réactif-test modifiant ainsi son activité pharmacodynamique.

Une étude effectuée par Lisi (1952) sur le ventricule perfusé de grenouille, au moyen de tensio-actifs ionisés et non-ionisés, a montré que le Tween 80 est peu toxique aux concentrations de 0,001 à 0,87 g pour 100 ml.

Ryde (1961) a étudié l'action du Tween 20 sur le pouvoir évacuant de la membrane muqueuse ciliaire de la grenouille. Ce tensio-actif a favorisé l'élimination du mucus et « cette action pourrait expliquer l'effet bénéfique de tels agents sur l'expectoration ».

Le Tween 80 a été également étudié pour son action sur les territoires vasculaires périphériques sur le train postérieur isolé de chat (Wiegershausen et Kupke, 1959). Ce tensio-actif, utilisé en perfusion continue sous forme d'une solution à 3,5 - 14 et même 28 g pour 100 ml, a déterminé un abaissement net de la tension superficielle du sang ainsi qu'un accroissement de la circulation sanguine qui, selon les auteurs, serait dû à une spasmolyse des vaisseaux.

Schmidt, Goodsell et Richards (1952) signalent cert ins effets cardiaques qu'ils ont observés sur la préparation cœur-poumon de Starling avec le Tween 60, tels que : des diminutions transitoires, non tachyphylactiques, du volume et du débit cardiaques, accompagnées d'une élévation de la pression veineuse.

L'administration de fortes doses (qui ne sont pas précisées) d'émulsions lipidiques au Tween sur des préparations cœur-poumon de chat a entraîné l'arrêt cardiaque (Schmidt, Strub, Richards, Grossman et Brondyk, 1954).

B. — *Essais sur les animaux entiers*

Action des Tweens en tant qu'adjuvants.

Le Tween 80 à la dose de 1 g pour 1.000 ml, ainsi que d'autres tensio-actifs cationiques et anioniques, accélère de façon nette le temps d'endormissement des larves de Batraciens en présence de certains narcotiques (Dastugue et Boulonnais, 1953) : « Bien plus, il existe une dilution pour laquelle l'hypnotique ne donne rien par lui-même et où son action narcotique se trouve révélée par le Tween ».

Blanpin (1954) et Quevauviller et Blanpin (1954) ont constaté que les Tweens 20 et 80, aux concentrations de 10, 20 et 28 g pour 100 ml, inhibent nettement le pouvoir anesthésique de surface du chlorhydrate de cocaïne. L'inhibition est proportionnelle à la quantité de mouillant ajoutée au sel alcaloïdique et d'autant plus marquée que le titre alcaloïdique est plus élevé. Le Tween 80 s'est montré actif à la concentration de 10 g pour 100 ml et le Tween 20 à 28 g pour 100 ml. Ces auteurs pensent que cette inhibition pourrait s'expliquer par une modification de perméabilité cellulaire qui s'accompagnerait d'une hydrophilie accrue, laquelle gênerait le passage de la cocaïne.

Blanpin (1954) a également étudié l'influence des mouillants sur l'anesthésie d'infiltration, produite par le chlorhydrate de procaïne selon la technique du bouton intradermique sur le dos du cobaye, et a constaté que les Tweens 20 et 80 inhibaient fortement l'activité anesthésique locale à la concentration de 1.10^{-3} g par ml.

Neuzil (1952) a étudié l'influence des Tweens 20, 60, et 80 sur la perméabilité capillaire chez le cobaye. Cet auteur a constaté que ces Tweens, tout comme l'histamine, injectés intradermiquement, permettent au Bleu Evans (introduit dans la circulation générale par voie intracardiaque) de s'accumuler dans les territoires cutanés où ils produisent une augmenta-

tion de perméabilité capillaire. L'auteur en conclut que l'action des Tweens sur la perméabilité capillaire n'est probablement pas directe, mais qu'elle s'effectue par l'intermédiaire de l'histamine.

Le Tween 20, introduit au taux de 5 g pour 100 ml dans la ration alimentaire d'hamsters, augmente notablement l'absorption gastro-intestinale d'une dose-test de fer radioactif. Des augmentations du taux de cet isotope sont spécialement remarquées dans le caecum, le gros intestin, la moelle osseuse sanguine et le foie. Les hamsters traités au Tween 20 et au Fe^{59} excrètent moins de Fe^{59} que les hamsters témoins (Wissler, Bethard, Barker et Mori, 1954). Ces auteurs ont constaté, de plus, la présence d'un pigment ferreux dans la muqueuse caecale, les nodules lymphatiques et mésentériques et le foie ainsi qu'un élargissement du caecum dont le contenu était devenu plus fluide ; le tout associé à de la diarrhée. Mais aucune inflammation n'a été décelée histologiquement.

Kellner et ses collaborateurs (1948) ont constaté que le Tween 80 augmente considérablement le taux du cholestérol sanguin chez le lapin, lorsqu'on l'administre par voie orale, en même temps qu'un régime riche en cholestérol. Le taux du cholestérol sanguin est, dans ce cas, deux à trois fois plus élevé que celui obtenu chez les animaux témoins, lesquels ne reçoivent dans leur nourriture que du cholestérol seul. Ces auteurs ont observé également que le Tween 80, administré oralement aux lapins en même temps que du cholestérol, détermine l'apparition d'une athérosclérose précoce qui est légèrement plus sévère que celle observée chez les témoins. Les animaux nourris avec une ration alimentaire contenant du Tween seul n'ont pas développé d'athérosclérose.

Ladd, Kellner et Correll (1949) ont, eux aussi, administré du Tween 80 ou du Triton A-20 (tensio-actif non-ionique) par voie intraveineuse à des lapins, recevant du cholestérol dans leur ration alimentaire ; pourtant, bien que ces auteurs aient pu constater, dans les conditions expérimentales données, une élévation du taux des phospholipides et du cholestérol sériques, c'est une inhibition du développement d'une athérosclérose expérimentale qu'ils ont obtenue avec ces tensio-actifs.

De même, le Tween 20 en solution concentrée à 20 g pour 100 ml, injecté par voie intraveineuse, entraîne chez le lapin une forte hyperlipémie qui porte à la fois sur le cholestérol, les phospholipides et les graisses neutres ; mais, là encore, une inhibition du développement d'une athérosclérose expérimentale a été observée (Kellner et ses collaborateurs, 1951 ; Payne et Duff, 1951).

Nous verrons, par ailleurs, que cette propriété hyperlipémiante a valu aux Tweens l'utilisation en gastro-entérologie humaine, afin d'améliorer l'absorption intestinale des graisses.

Les Tweens provoquent non seulement des modifications de perméabilité et d'absorption, mais encore d'activité, ainsi qu'en témoignent les recherches de Blanpin (1958), concernant le comportement de diverses substances médicamenteuses en présence de Tweens et d'autres agents tensio-actifs ioniques et non-ioniques.

Des modifications d'activité pharmacodynamique ont été également observées par Cogni et Morvillo (1952). Ces auteurs rapportent une expérience intéressante effectuée sur le cobaye : celui-ci, prétraité par une dose de 1 ml par kg de Tween 80 par voie intramusculaire, résiste à un aérosol d'histamine de 1 g pour 1.000 ml qui normalement entraîne la mort par bronchospasme chez les cobayes témoins après 4 à 5 minutes. Pour obtenir cet effet protecteur vis-à-vis de l'histamine, il faut attendre 1/4 d'heure à une demi-heure entre l'injection de Tween 80 et celle d'histamine. Ces mêmes auteurs ont constaté que le Tween 80 inhibe également, à la dose de 1 ml/kg, les convulsions dues à 7 ml/kg de cardiazole, administré par voie intramusculaire chez le cobaye. Dans ce cas-là encore, il faut laisser s'écouler un quart d'heure à une demi-heure entre l'injection de Tween 80 et celle des substances convulsivantes. Ces auteurs signalent que le Tween 80 semble se comporter comme certains anti-épileptiques et ils concluent que le Tween 80 possède d'importantes propriétés pharmacologiques qui se manifestent surtout lorsque le Tween, en solution concentrée, est administré par voie intraveineuse.

Action spécifique des Tweens.

Rats, Poulets, Cobayes, Lapins, Chats. — Krantz et ses collaborateurs (1948) ont injecté au rat 0,5 à 1 ml d'une solution aqueuse de Tween 20 à 10 g pour 100 ml par voie intraveineuse. Une réponse dépressive et de courte durée a été obtenue.

Bourke et ses collaborateurs (1952, 1953) ont étudié l'influence des Tweens 20, 60 et 80 sur le maintien de la flore intestinale du rat blanc ; ces produits ont été introduits dans la ration alimentaire de ces animaux à la concentration de 5 et 25 g pour 100 g. Au taux de 25 g pour 100 g, il semble y avoir une corrélation entre la diminution de croissance observée et la baisse du taux des microbes intestinaux, notamment des bacilles coliformes.

Au cours d'une expérience de discrimination gustative (Neuzil, 1952), les Tweens 20, 40, 60 et 80 ont été présentés au rat blanc sous forme de solution aqueuse, comme « eau de boisson ». Il s'est avéré que le rat dédaigne nettement le Tween 20 ; par contre, sa répulsion vis-à-vis des Tweens 40, 60 et 80 est très modérée. Il est intéressant de remarquer que c'est justement le Tween 20 qui s'est révélé le plus toxique des 4 Tweens et qu'il est le seul parmi ceux-ci à présenter des propriétés hémolytiques *in vivo*. Comme, de plus, le Tween 20 détermine la tension superficielle la plus faible par rapport aux 3 autres Tweens, l'auteur pense que l'aversion observée chez le rat est d'autant plus marquée que la tension superficielle des solutions est plus faible.

Les poulets et les cobayes sont sensibles à l'action du Tween 20 lorsque celui-ci est injecté par voie intraveineuse à la dose de 1 à 5 ml d'une solution aqueuse de 5 à 50 g pour 100 ml. Sous l'action de ce tensio-actif apparaît une chute légère et transitoire de la pression sanguine. Le degré et la durée de la réponse dépressive sont plus marqués chez les animaux non anesthésiés (Krantz, Carr, Bird et Cook, 1948 ; Krantz et Bird, 1949).

A des injections intraveineuses de 5 et 10 ml de solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml, le lapin répond par de l'apnée, de l'exophtalmie et de la narcose. Lorsqu'on injecte à cet animal 1 à 5 ml d'une solution de Tween 20 plus concentrée (10 à 50 g pour 100 ml), on observe une réponse dépressive de courte durée (Krantz et ses collaborateurs, 1948).

De même, Schmidt et ses collaborateurs (1952) ont constaté que l'injection intraveineuse rapide de solutions concentrées de Tween 60 (de titre non précisé), chez des lapins anesthésiés, détermine de façon nette une chute de la pression artérielle et une montée de la pression veineuse. Ces auteurs n'ont relevé aucune modification immédiate de l'électrocardiogramme, si ce n'est une légère bradycardie. Chez ces animaux, des perfusions continues de solution de Tween 60, de concentration égale à 0,5 g pour 100 ml, ont été effectuées sans modification cardio-vasculaire apparente.

Schmidt et ses collaborateurs (1954) ont également travaillé sur les chats ; ces animaux supportent, sans dommage apparent, une injection intraveineuse d'une solution de Tween 60 à 0,5 g pour 100 ml. Par contre, ils sont beaucoup plus sensibles aux émulsions lipidiques renfermant ce tensio-actif au même taux et manifestent, dès l'injection intraveineuse de quelques millilitres d'émulsion, une chute soudaine de la pression sanguine, de la bradycardie et de l'apnée. Au bout de quelques minutes, cependant, la récupération survient. L'animal demeure réfractaire à une seconde injection d'émulsion lipidique.

Des chutes similaires de la pression sanguine ont pu être observées chez le chat lors d'injections d'émulsions lipidiques préparées avec de la lécithine.

Une section des vagues chez le chat intact, anesthésié au nembutal, empêche l'apnée et élève dans la plupart des cas la pression sanguine.

Cet effet cardio-vasculaire du Tween 60 rappelle celui de la sérotonine ; mais les doses de procaïne qui arrivent à bloquer l'apnée et l'hypotension, déterminées par la sérotonine, restent sans action vis-à-vis des effets engendrés par le Tween 60 en émulsion lipidique. Dans les expériences réalisées sur des chats à thorax ouvert ou ayant subi un pneumothorax, les effets dépresseurs, consécutifs à l'injection du Tween 60 en émulsion lipidique, ne s'observent plus.

Chiens. — Krantz, Carr, Bird et Cook (1948), Krantz et Bird (1949) rapportent que la réponse dépressive à l'injection intraveineuse de 0,5 ml par kg de solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml, chez le chien, n'est pas effacée par l'atropine, la nicotine, l'étamon ou par décérébration.

La libération d'histamine ou d'une substance ressemblant à l'histamine a été mise en évidence de la façon suivante : on a prélevé quelques millilitres de sérum à un chien traité au Tween 20 ; ce sérum, testé sur une préparation de jéjunum isolé de cobaye, a déterminé l'apparition d'une contraction comparable à celle produite par l'histamine. L'appréciation quantitative de cette contraction a pu être faite par comparaison avec

celle induite par une quantité connue d'histamine. Cet effet spasmogène, consécutif à l'adjonction de sérum de chien traité, serait dû à une substance libérée dans le sang par le Tween, car on ne remarque aucune action de ce genre si on ajoute simplement du Tween 20 à la préparation d'intestin isolé de cobaye. L'injection préalable, chez le chien, de Pyribenzamine a aboli l'effet contracturant du sérum sur la musculature lisse du cobaye.

Grossman et Robertson (1948) ont déterminé chez des chiens l'apparition d'un urticaire et une stimulation de la sécrétion gastrique, en injectant 8 mg par kg de Tween 20 par voie intraveineuse. Le chlorhydrate de Dipenhydramine (Bénadryl) administré préalablement au Tween 20 se comporte comme un antagoniste vis-à-vis de celui-ci, car on n'observe plus les réponses spécifiques consécutives à l'injection de ce tensio-actif. Comme le Bénadryl n'inhibe pas la stimulation de sécrétion gastrique due à l'histamine, ces chercheurs pensent que la stimulation de la sécrétion gastrique, observée avec le Tween 20, doit comporter un autre mécanisme.

Ivy et ses collaborateurs (1948) ont, à leur tour, constaté l'apparition d'un urticaire en réponse à l'administration intraveineuse de Tween 20.

Selon Schmidt, Goodsell et Richards (1952), il est très probable que le Tween 60 agisse de façon analogue à l'histamine, vu les symptômes qu'il engendre, à savoir : augmentation de volume du foie et contraction de la rate (expérience réalisée sur le chien).

Goth, Allman, Merritt et Holman (1951) ont démontré par chromatographie sur papier que c'est bien de l'histamine qui est libérée dans le plasma du chien par injection de Tween 20.

Comme les substances antihistaminiques ne réduisent pas la stimulation de sécrétion gastrique provoquée par l'histamine, mais inhibent bien celle induite par le Tween 20 (Grossman et Robertson, 1948), Linde (1950) a cherché une explication à ce phénomène. D'après cet auteur, il est probable que, pour une certaine raison, la substance antihistaminique ne puisse atteindre les éléments récepteurs dans les cellules gastriques sécrétrices. Le Tween 20 augmenterait la perméabilité des cellules pariétales permettant ainsi à la drogue antihistaminique d'atteindre les cellules réceptrices et de bloquer l'effet de l'histamine à l'intérieur même de ces cellules.

Pour essayer de vérifier cette hypothèse, Linde a étudié l'action d'un antihistaminique : l'Antastène, conjointement à celle du Tween 20, sur la sécrétion gastrique du chien. L'expérience se présente schématiquement comme suit : la perfusion intraveineuse continue d'une solution de Tween 20 à 1 g pour 100 ml, à la vitesse de 4 - 6 ml à l'heure, détermine l'apparition d'une sécrétion gastrique : celle-ci atteint une valeur maximale au bout de 10 à 30 minutes, puis diminue progressivement et s'annule. A ce moment précis, une injection intraveineuse d'histamine ou une excitation électrique des vagues relance la sécrétion gastrique qui bientôt atteint un niveau stable. L'on injecte alors de l'Antastène à doses massives qui, dans tous les cas, détermine une inhibition de la sécrétion gastrique. Cet effet inhibiteur est plus prononcé lorsque la sécrétion est induite par

excitation vagale. Si l'inhibition de l'activité sécrétoire est due à un effet antihistaminique spécifique, ainsi que le suppose l'auteur, il y a de fortes chances pour que l'histamine soit un médiateur dans le phénomène de stimulation de la sécrétion gastrique déterminé par excitation vagale.

Schubert et Wretling (1961) ont testé chez le chien divers émulsifiants non-ioniques, dont le Tween 80, qui ont été proposés pour réaliser des émulsions lipidiques destinées à l'alimentation parentérale de malades traumatisés ou brûlés (Revol 1963). Le Tween 80 à des doses s'échelonnant de 50 mg/kg à 1.600 mg/kg (dose léthale pour le chien), administré par voie veineuse, a induit de l'œdème de la face, de la diarrhée et des vomissements dès que la dose injectée a atteint 50 mg/kg. Ces troubles ont été prévenus par la prométhazine ou l'hydrocortisone. « Ces émulsifiants ont été, évidemment, écartés de l'expérimentation humaine ».

Homme. — Krantz et ses collaborateurs (1948) ont expérimenté le Tween 20 sur des malades incurables et ont constaté une bonne tolérance pour l'administration, par voie intraveineuse, de doses de 0,5 — 2 — 5 — 6 — 7 — 8 cm^3 d'une solution à 5 g pour 100 ml. Ces auteurs n'ont relevé aucune perturbation tant clinique que métabolique.

Le Tween 60 et le Span 60 ont été administrés à des patients hospitalisés, aux doses de 6 g par jour pendant 28 jours sous forme de capsules, en vue d'étudier leurs effets sur le tractus gastro-intestinal (Steigmann, Goldberg et Schoolman, 1953). Ces substances n'ont eu aucun effet important sur l'activité physiologique du tractus gastro-intestinal, ainsi qu'on a pu l'estimer par les modifications du volume de gaz de l'intestin, par le temps de vidage gastrique et par les études de radiographie de la vésicule biliaire. Ni le Span 60, ni le Tween 60 n'ont entraîné, à ces doses fortes, des modifications sensibles de l'acidité ou de la motilité gastriques.

Ces mêmes produits (Span 60, Tween 60) ont été étudiés par Waldstein, Schoolman et Popper (1954) aux mêmes doses et pendant le même laps de temps que précédemment sur des patients, des vieillards d'hospices et des malades incurables. Au point de vue clinique, ces auteurs n'ont décelé aucune réaction fâcheuse, excepté quelques cas isolés de diarrhée qui ont disparu d'eux-mêmes alors que le traitement était continué. Au point de vue métabolique, les examens de laboratoire nombreux et variés n'ont révélé, dans l'ensemble, aucune modification marquée des constantes biologiques du sang. Des variations importantes, difficiles à interpréter, ont été cependant remarquées dans les tests des gamma-globulines, dans ceux au sulfate de zinc et au phénol. Les auteurs en concluent que le Span 60 et le Tween 60 à la dose de 6 g par jour, dans les conditions expérimentales données, ne semblent pas nocifs pour les humains.

A une petite série de volontaires et de patients, Schmidt et ses collaborateurs (1954) ont administré du Tween 60, en solution à 0,5 g pour 100 ml dans une solution aqueuse renfermant 5 g de dextrose pour 100 ml, sous forme de perfusion intraveineuse pouvant atteindre un volume de 500 ml. Le pouls, la pression sanguine, les électrocardiogrammes et, dans un cas,

un ballistogramme, ont été enregistrés. Aucun signe de décompensation cardiaque n'est survenu, sauf dans un cas.

Par contre, le Tween 60, en émulsion lipidique à 0,5 g pour 100 ml, administré par voie intraveineuse, a été moins bien toléré : sur quatre individus, choisis pour l'expérience puis mis en observation, trois ont manifesté une rougeur de la face, un malaise épigastrique ou substernal et de la toux, après que quelques millilitres de l'émulsion seulement aient été injectés. Ces symptômes initiaux une fois installés, la perfusion a été continuée chez un individu sur un total de 50 ml sans signes ou symptômes ultérieurs.

Quant au Tween 80 qui a été administré à des patients par voie orale, à la dose de 15 g par jour pendant des mois, il n'a déterminé aucun accident toxique, excepté parfois une légère diarrhée. L'oxalurie s'est révélée normale, ainsi que les tests explorant le comportement des érythrocytes ou des leucocytes et les fonctions hépatiques ou rénales (Jones, Culver, Drummey et Ryan, 1948).

Janowitz, Hollander et Marshak (1953) n'ont révélé aucun effet nocif qui soit imputable au Tween 80, ingéré à la dose de 9 g pendant 13 jours, par 24 individus normaux.

Si Steigman et ses collaborateurs (1953) ont constaté que le Tween 60 n'a aucun effet contracturant sur la vésicule biliaire, Andren et Theander (1960), par contre, ont constaté que le Tween 80 était très actif à cet égard : aux doses orales de 0,15 g par kg de poids corporel et même à des doses inférieures, ce tensio-actif provoque une contraction forte et concentrique de la vésicule biliaire avec expulsion du contenu de celle-ci dans les canaux biliaires qui deviennent alors visibles lors de la cholécystographie. Cet effet contracturant du Tween 80 sur la vésicule biliaire peut être contrecarré par l'administration d'oxicone-papavérine. Il semble probable, selon ces auteurs, que le composant acide gras de la molécule de Tween 80 soit principalement responsable de cet effet en libérant de la cholécystokinine. Ces auteurs suggèrent l'utilisation du Tween 80 dans la cholégraphie.

Ces mêmes auteurs (Andren et Theander, 1961) ont étendu leur étude à des substances voisines des Tweens, en vue de savoir quel était le composant de la molécule de ces tensio-actifs responsable de l'effet contracturant sur la vésicule biliaire. C'est l'acide gras de la molécule de Tween qui s'est révélé être, à cet égard, la partie active ; le composant sorbitan, par contre, ne jouerait aucun rôle important en dépit du fait que de fortes doses de sorbitol provoquent également une contraction de la vésicule biliaire (Porcher et Caroli, 1957).

Le Tween 80 a été récemment utilisé par Gunnarson (1959) pour accélérer l'absorption gastro-intestinale d'une substance radiopaque pour cholégraphie : le Bilijodon sodique.

Pouvoir hémolytique des Tweens. — Selon Kunkel et ses collaborateurs (1939), les monoanhydrides d'alcools de sucre à 5 et 6 atomes de carbone, tels que le sorbitan, hémolysent lentement les globules rouges. Par contre, les anhydrides doubles de ces mêmes alcools : l'insommanide et l'isosorbide, provoquent une hémolyse rapide.

Ces données ont été confirmées par Neuzil (1952) qui a constaté que les Tweens (20, 40, 60 et 80) provoquent une hémolyse lente des globules rouges d'homme et de cheval. Le Tween 20 s'est constamment montré plus actif, à cet égard, que les 3 autres composés.

Cet auteur a également effectué des études d'hémolyse *in vivo* chez le lapin au moyen des Tweens 40 et 60 ; ces produits ont été injectés dans la veine marginale de l'oreille à la dose de 2 ml par kg d'une solution à 5 g pour 100 ml dans le sérum physiologique. Les prélèvements effectués à intervalles réguliers n'ont montré aucune hémolyse intravasculaire. La répétition de l'injection intraveineuse, pendant quatre jours consécutifs, a été bien tolérée et a amené Neuzil aux mêmes conclusions en ce qui concerne l'hémolyse.

Krantz (1948) a signalé l'action lytique du Tween 20 sur les hématies de chien, tant *in vivo* (après injection intraveineuse de 1 ml par kg d'une solution de Tween 20 à 5 g pour 100 ml) qu'*in vitro* (concentration efficace : 100 mg pour 100 ml ou plus). Selon cet auteur, le Tween 20 semble être un véritable agent hémolytique, car sa capacité d'hémolyse des globules rouges n'est pas empêchée par une solution saline isotonique ; les autres Tweens manifesteraient une activité hémolytique moindre.

D'après les expériences de Lambert et de ses collaborateurs (1956) effectuées sur la souris, le Tween 60 à la dose de 40 mg pour 20 g d'animal, injecté par voie intraveineuse, ne provoque aucune hémolyse *in vivo* ; le Tween 80, par contre, est hémolytique à cette même dose et dans les mêmes conditions.

Enfin, Gaultier et Fournier (1955) et Bidaux (1951) signalent qu'à fortes doses et en utilisant le produit concentré, tous les mouillants sont fortement hémolytiques.

6. — ÉTUDES MÉTABOLIQUES

Métabolisme des Tweens

Dégradation — Métabolites principaux

Des expériences, effectuées *in vitro*, ont montré que les Tweens sont sensibles à l'action des lipases qui les attaquent en libérant leur composant acide gras.

Selon Sure et ses collaborateurs (1935), les Tweens seraient hydrolisés par la lipase pancréatique à un taux égal à la moitié de celui observé pour l'huile d'olive.

Cette sensibilité des Tweens à l'action de la lipase a été mise à profit par Gomori (1945) pour mettre cette dernière en évidence, par microtechnique, dans certains tissus déshydratés à l'acétone. Cet auteur a pu, à à partir des Tweens 40 et 60 utilisés comme substrats en présence de lipase, observer la libération respective d'acides palmitique et stéarique qu'il a caractérisés par leur sels insolubles.

Minard (1953) a également constaté cette sensibilité des Tweens *in vitro* à l'action de la lipase pancréatique. Ces tensio-actifs sont cependant moins sensibles à l'action de la lipase que certaines substances, telle que l'huile de blé. Fait curieux, en présence d'huile de blé les Tweens freinent l'action de la lipase sur celle-ci : « c'est apparemment un exemple dans lequel un substrat moins réactif inhibe l'action de l'enzyme sur un substrat plus réactif puisque les Tweens sont lentement hydrolysés par la lipase pancréatique dans les conditions utilisées ». Le Tween 80 s'est révélé le plus inhibiteur, suivi par le Tween 60 et par le Tween 20. Cette inhibition a pu être renversée par l'addition de sels biliaires.

L'auteur insiste sur le fait que ces résultats, obtenus *in vitro*, ne sont pas nécessairement similaires à ceux que l'on pourrait obtenir *in vivo*.

Katz (1957) a recommandé le Tween 60 comme substrat pour l'estimation du « facteur de clearance » du sérum. Etudié au moyen de ce substrat, le « facteur de clearance » a présenté les mêmes propriétés que la lipoprotéine-lipase, découverte par d'autres méthodes.

Mais selon Pâv et Wenkeová (1960), le Tween 60 ne conviendrait pas en tant que substrat, pour estimer la lipoprotéine-lipase (assimilée au facteur de clearance) ; en effet, après injection d'héparine chez l'homme et chez des rats, il apparaîtrait dans le courant sanguin, outre la lipoprotéine-lipase, une autre estérase qui décompose elle aussi le Tween 60 utilisé comme substrat.

In vivo, le devenir du Tween 80 a été étudié par Neuzil (1952) chez le

rat blanc. L'auteur a préparé un dérivé iodé du Tween 80, marqué à l'iode radiocactif I^{131} sur la double liaison de l'acide oléique. Ce tensio-actif a été injecté par voie intrapéritonéale, à la dose de 10 ml par kg de solution d'iodo-Tween à 10 g pour 100 ml, chez le rat. A la suite de l'injection, Neuzil a constaté la libération régulière et progressive de l'halogène qui est capté en majeure partie par la glande thyroïde. Selon cet auteur, l'iodo-Tween serait hydrolysé sur sa partie acide gras et l'iodure libéré. Cette hydrolyse des Tweens *in vivo* semble rejoindre celle *in vitro* signalée par Gomori (1945) et Archibald (1946).

Le devenir du Tween 80 a été également étudié par Culver, Wilcox, Jones et Rose (1951). Ces auteurs ont constaté l'élimination quasi-complète de la fraction polyoxyéthylène du Tween 80 dans les fécès (90,4 - 98,3 %) et l'urine (3,9 - 5,8 %). La fraction polyoxyéthylène recouvrée dans l'urine était libre de tout acide gras combiné. Il n'y a eu aucune preuve de stockage du composé polyoxyéthylène dans le corps.

Ces auteurs signalent les recherches de Harrison (1949) qui a montré que la lipase pancréatique hydrolyse le Tween 80 ; l'acide oléique libéré suivrait probablement la voie métabolique des acides gras et l'origine du polyoxyéthylène sorbitan, excrété dans l'urine, serait la fraction absorbée à partir de l'intestin.

Le métabolisme du Tween 60 a été étudié par Wick et Joseph (1956) chez les rats. Ces auteurs ont administré oralement à ces animaux ce tensio-actif marqué au C^{14} sur la partie polyol (sorbitol uniformément marqué). La récupération presque totale du C^{14} indique une élimination pratiquement complète de la fraction polyol. En effet, 90 à 98 pour 100 de cette fraction ont été récupérés dans les fécès, 4 à 6 pour 100 dans l'urine et 2 à 7 pour 100 dans le CO_2 expiré. Des quantités négligeables de C^{14} ont été retrouvées dans le liquide lymphatique, indiquant que la fraction polyol récupérée dans les fécès a traversé le tractus intestinal sans absorption dans le système vasculaire.

Ces mêmes auteurs ont montré antérieurement (Wick et ses collaborateurs, 1951) que le sorbitol uniformément marqué au C^{14}, administré oralement aux animaux, subit une oxydation rapide.

Par contre, si on leur fait ingérer du monostéarate de sorbitan (Span 60), l'on ne recueille que 14 à 15 pour 100 du C^{14} dans l'air expiré, fait qui indique une absorption moindre par l'intestin (Wick et ses collaborateurs, 1953).

Enfin, dans la molécule de polyoxyéthylène 20-sorbitan monostéarate (Tween 60), l'addition d'oxyde d'éthylène qui accroît d'environ 6 fois le poids moléculaire moyen de la portion polyol, semble diminuer nettement l'absorption intestinale et augmenter de façon concomitante l'excrétion fécale du C^{14}.

Action des Tweens sur les enzymes

Les effets du Tween 80 sur les activités des enzymes respiratoires ont été étudiés en détail par Nakazawa (1962) qui a utilisé des homogénéisats et des mitochondries de foie et de cerveau de rat. L'action du cholate de sodium et des ions calcium sur ces mêmes enzymes a servi de témoin.

Utilisé à la concentration de 0,05 g pour 100 ml, le Tween 80 a stimulé d'environ 50 pour 100 l'activité de la succinoxydase dans les mitochondries de foie et de cerveau. Dans les homogénéisats de foie l'oxydation du succinate est d'abord inhibée par le Tween 80, puis stimulée.

Par contre, à la même concentration de 0,05 g pour 100 ml, le Tween 80 inhibe fortement l'activité de la succino-déshydrogénase. Cette inhibition, identique dans les homogénéisats et les mitochondries de foie, est plus faible dans l'homogénéisat que dans les mitochondries de cerveau de rat.

Quant à la cytochrome-oxydase, son action est remarquablement stimulée par traitement au Tween 80 :

— dans les mitochondries, 0,05 g pour 100 ml de Tween 80 activent de 50 pour 100 la cytochrome-oxydase dans un milieu à sucrose isotonique et de 100 pour 100 dans un milieu hypotonique ;

— dans les homogénéisats de foie et de cerveau, les activités de la cytochrome-oxydase ont été triplées par rapport au témoin, par 0,05 g pour 100 ml de Tween 80.

Ces données concordent avec celles de Setälä, Lundbom et Holsti (1957) qui ont constaté *in vitro* que les Tweens n'inhibent pas la cytochrome-oxydase.

Nakazawa a également étudié l'influence du Tween 80 sur les oxydations liées au DPN. Les oxydations du malate, glutamate et pyruvate dans les mitochondries de foies et de cerveau ont été déprimées par le Tween 80, utilisé à la concentration de 0,05 g pour 100 ml. Aucune différence n'a été trouvée entre l'action du Tween sur les mitochondries et sur les homogénéisats entiers. L'addition de DPN renversait cette inhibition.

Tandis que la structure mitochondriale est modifiée par d'autres détergents, ioniques, le Tween 80 n'a pas induit de gonflement mitochondrial.

L'auteur signale que l'action du Tween 80, concernant l'oxydation du succinate (homogénéisat de foie), semble être similaire à celle de la tyroxine.

Action des Tweens sur les divers métabolismes

Loebel, Shorr et Richardson (1933) ont constaté que l'oléate, le stéarate et le palmitate stimulent la respiration des cellules microbiennes, lorsqu'on les ajoute au milieu de culture. Mais, alors que l'oléate stimule le QO_2

uniquement dans un premier temps et le déprime ensuite, le stéarate et le palmitate sont plus stables dans leurs effets.

L'effet stimulant de l'acide oléique sur le métabolisme oxydatif a été retrouvé pour le Tween 80 par Yamane et ses collaborateurs (1954). Ces auteurs ont observé dans leurs cultures de B.K. que le Tween 80 augmente la consommation d'oxygène par les bacilles, en suspension dans une solution de tampon-phosphate, plus fortement que la glycérine ou le glucose. Le Tween 80, seule source de carbone dans ce milieu, serait métabolisé par le B.K.. D'où résulte une croissance rapide et homogène du bacille avec augmentation de sa consommation d'oxygène et production dans le milieu de culture de produits fortement réducteurs.

Pourtant cette stimulation du métabolisme de l'oxygène, entrevue chez les micro-organismes, n'a pas été cónfirmée chez les animaux.

En effet, Czok et Lang (1957) qui ont étudié le métabolisme de l'oxygène chez des rats, ont observé, au contraire et le plus souvent, une nette diminution de la consommation d'oxygène chez ces animaux à la suite d'une administration orale ou intrapéritonéale de Tween 80.

Ce tensio-actif, administré par voie intrapéritonéale et à la dose de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel, entraîne une diminution de la consommation d'oxygène de 20 à 30 pour 100 ; au bout de 4 à 5 heures cependant, la récupération survient.

Conjointement, pour cette même dose de Tween 80, on observe une chute de la température corporelle qui de 38°3 passe à 34°8 pour remonter au bout de 6 heures à 36°3.

A la dose plus faible de 0,1 ml pour 100 g de poids corporel par contre, la diminution de la consommation d'oxygène n'est que de 15 pour 100, avec une récupération totale au bout de 2 à 2 heures et demie. Dans ce cas, la température corporelle tombe encore à 37°0 puis, au bout de 5 heures, revient à sa valeur initiale.

Administré par voie orale, le Tween 80, à la dose de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel, n'a aucun effet sur la consommation d'oxygène mais influe légèrement sur la température du corps qui décroît lentement, n'atteignant 37°1 qu'au bout de 5 heures.

7. — ACTIVITÉS PATHOLOGIQUES

Pathologie clinique

Chusid et ses collaborateurs (1955) rapportent un cas de surcharge massive, accidentelle, de Tween 80 chez un enfant. Cet enfant mâle, âgé de 4 mois, a consommé 19,2 g de Tween par kg de poids corporel (soit plus de 20 fois la dose recommandée et environ 9 fois la dose expérimen-

tale orale la plus élevée) pendant deux jours sans toxicité décelable, si ce n'est quelques diarrhées légères. L'enfant a récupéré complètement sans séquelles sérieuses.

Selon ces auteurs, le Tween 80 est inoffensif pour l'homme lorsqu'on l'administre par voie orale en doses uniques pouvant atteindre 2 ml (soit 2,2 g) par kg de poids corporel.

Pollet, Gaultier et Fournier (1951), Gaultier et Fournier (1955) ont associé le Tween 20 ou le Tween 80 au P.A.S. dans le traitement de la tuberculose. Lors de l'injection intraveineuse de Tween 80 à des doses dépassant 0,40 g, ces auteurs ont observé des réactions d'intolérance, consistant en poussées fébriles et inappétence. Des diarrhées peu importantes, cédant à la thérapeutique banale, ont été également observées.

Et ces auteurs de mettre en garde : « dans les industries provoquant la formation de poussières dangereuses, mines par exemple, on a proposé l'utilisation de corps mouillants pour abaisser par polarisation la teneur de l'atmosphère en poussière. L'utilisation de Tween 20 ou 80 semble *a priori* possible sans toxicité aucune. Une réserve toutefois est à faire, car, si l'absorption de gouttelettes d'eau se fait par voie aérienne, la pénétration dans l'organisme de ces produits se fait par une voie comparable à la voie intraveineuse sans hydrolyse digestive. Or nous avons injecté sans incidents des doses de Tween 20 allant jusqu'à 2 g par jour, mais le Tween 80 s'est montré parfois mal toléré à des doses dépassant 0,40 g. Comme ce produit, en solution, s'hydrolyse normalement, son absorption provoquera peut-être des accidents d'intolérance générale en plus des réactions d'intolérance locale pulmonaire. Rappelons de plus que les Tweens sont, comme émulsionnants, des facteurs de pénétration cutanée de produits liposolubles et qu'on a pu voir apparaître un grand nombre de « boutons d'huiles » chez des ouvriers manipulant les huiles industrielles et les Tweens. De même, la formation d'aérosols émulsionnés par les Tweens est susceptible d'apporter aux poumons des produits industriels hydro- ou liposolubles nocifs. Ce point de vue ne doit pas être négligé et s'étend à l'ensemble des corps mouillants ».

Pathologie expérimentale

Expériences sur la tuberculose provoquée

Neuzil (1952) a observé une aggravation notable de la tuberculose expérimentale du cobaye en injectant quotidiennement chez cet animal, par voie intrapéritonéale, 200 mg/kg de Tween 80. Rappelons que ce Tween favorise *in vitro* la pousse du bacille tuberculeux. La durée de survie moyenne des animaux traités passe ainsi de trente-cinq jours à vingt jours et les lésions se montrent plus extensives. Cette action semble due, non aux propriétés tensio-actives du Tween, mais à son hydrolyse dans l'organisme avec libération d'acide oléique, dont le rôle activateur dans la tuber-

culose expérimentale avait déjà été signalé (Troteanu, 1930 ; Nègre, 1932). Le Tween 60, homologue stéarique, ne possède pas la même action favorisante. D'ailleurs, Nègre, Berthelot et Bretey (1937) avaient attiré l'attention sur les propriétés opposées du stéarate et de l'oléate d'éthyle sur la tuberculose expérimentale.

Expériences sur une nécrose hépatique

György, Forbes et Goldblatt (1958) ont constaté que les Tweens 60 et 80, utilisés à la concentration de 1 g pour 100 g dans la nourriture de rats, n'ont aucune influence sur le développement d'une nécrose hépatique provoquée par un régime spécial. Bien au contraire, le Tween 60, ajouté au régime nécrogénique de base au taux de 5 et 10 g pour 100 g, prolonge sensiblement la durée de vie des rats. Le Tween 80 par contre, à ce même taux, est totalement inefficace.

Aucune explication n'a été trouvée en ce qui concerne ces différences d'action, légères d'ailleurs, des divers émulsifiants. Les auteurs pensent que tous ces émulsifiants sont hydrolysés par la lipase intestinale en leur composant acide gras et moitiés d'alcools polyhydriques correspondants avec une perte résultante d'activité de surface.

Expériences en cancérologie

« Comme nous le savons, tous les processus de la vie à l'intérieur et à l'extérieur des cellules prennent place aux surfaces mitoyennes.

Ces surfaces air-eau et lipoïdes ou huile-eau présentent un intérêt biologique spécial. Quand un carcinogène, soluble dans les graisses, pénètre dans le corps, il est solubilisé par les lipides mêmes du corps et par les systèmes lipophiles-hydrophiles. A la suite de cette solubilisation, le carcinogène devient miscible à la fois à l'eau et aux graisses et peut donc exercer son influence sur n'importe quel milieu aqueux du corps » (Setälä, Holsti et Lundbom, 1957).

Depuis 1945, Setälä et son équipe effectuent des études sur le mécanisme de la carcinogénèse expérimentale de la peau et ces auteurs ont été amenés à rechercher des solvants lipo-hydrophiles convenables pour les substances carcinogènes ; ceux-ci devaient être moins toxiques que l'acétone, par exemple, et présenter des similarités de structure avec les agents lipo-hydrophiles naturels du corps, ce qui pouvait permettre le contact entre le carcinogène et les divers composants de la cellule.

Ces véhicules ou solvants devaient idéalement :

— « être hautement « physiologiques »,
— être bien connus et chimiquement bien définis,
— solubiliser des substances à la fois hydro- et liposolubles,
— fournir des solutions dont les propriétés chimiques et physiques puissent être variées à l'intérieur de grandes limites ».

Comme certaines substances non polaires-polaires, notamment les Tweens et les Spans, répondaient à ces exigences, elles ont été adoptées.

Mais, quelle n'a été la surprise de Setälä et de ses collaborateurs lorsqu'utilisant ces nouveaux solvants, ils ont constaté que ceux-ci ne se comportent nullement comme de simples et passifs véhicules de carcinogènes ; bien au contraire, ces tensio-actifs semblent affecter directement le processus de la carcinogénèse : en diminuant le temps moyen de réponse et en augmentant l'incidence des tumeurs et le nombre de celles-ci par animal atteint (Setälä, Holsti et Lundbom, 1957 ; Dachi, 1962) ; ils se comportent ainsi comme des « co-cancérigènes ».

Selon Setälä (1956), « l'agent promoteur de tumeurs (ou co-cancérigène) idéal serait un agent chimique (ou physique) qui n'est pas carcinogénique par lui-même, mais qui augmente la production de tumeurs par un vrai carcinogène ».

« La notion de « co-cancérigène », liée à l'idée d'une éventuelle double phase de la carcinogènèse, remonte à la constatation suivante : le goudron carcinogène, en l'occurence les hydrocarbures carcinogènes, appliqués à des doses insuffisantes pour provoquer des tumeurs, n'en modifient pas moins les tissus touchés ; de telle sorte qu'une blessure ultérieure ou un traitement par certains agents physiques ou chimiques provoque la formation de tumeurs. Pour expliquer une telle formation on a pensé que lors de la première phase de la génèse tumorale : « l'initiation », les cellules normales sont transformées, de façon irréversible, en cellules dénommées tumorales ; celles-ci deviennent ensuite au cours de la deuxième phase, dite de « promotion » ou de déclenchement de la tumeur, des tumeurs visibles » (Dammert, 1958).

Comme initiateurs de tumeurs on utilise le plus souvent des hydrocarbures carcinogènes à dose infra-liminaire (ou suboptimale, ou amorçante). En effet, à dose suffisante ces hydrocarbures ont le pouvoir, à eux seuls, de provoquer et l'initiation et le déclenchement de tumeurs (d'où leur nom de carcinogènes complets).

Comme promoteur ou déclencheur de tumeurs, c'est l'huile de Croton, connue jusqu'alors comme étant l'agent co-carcinogène le plus puissant, qui avait été utilisée. Mais cette substance, si elle est un déclencheur de tumeurs efficace, vient compliquer le tableau de la carcinogénèse expérimentale, dite en deux étapes, car elle possède *per se* des propriétés de carcinogène véritable : initiateur et promoteur de tumeurs tout à la fois (Beremblum et Haran, 1955).

Comme l'huile de Croton contient de nombreux composés non polaires-polaires, Setälä et son équipe ont décidé de rechercher systématiquement si certains de leurs véhicules ou solvants étaient doués de véritables propriétés co-carcinogéniques. En outre, la plupart de ces véhicules non polaires-polaires sont beaucoup plus simples que l'huile de Croton, présentant ainsi un grand avantage pour l'étude de l'hypothèse de la double phase de la carcinogénèse et, en particulier, de celle de déclenchement

ou de promotion de tumeurs (Setälä, Holsti, Lundbom et Setälä, 1955, *a* et *b*).

Effets des Tweens « per se »

Il s'agissait, en un premier temps, d'étudier le comportement des Tweens, utilisés seuls, vis-à-vis d'un réactif biologique choisi : la peau de la souris.

Les agents tensio-actifs ioniques ont été tout de suite éliminés, en raison de leur trop forte toxicité pour la peau de la souris (Setälä, Setälä et Holsti, 1954) qui a entraîné des modifications irréversibles des tissus par nécrose ; or, selon Dammert (1958) : « en vue d'être un puissant promoteur de tumeurs, un composé tensio-actif ne devrait pas provoquer de modifications irréversibles des tissus ».

Les agents tensio-actifs non-ioniques, et plus particulièrement les Tweens, ont été retenus. Lorsqu'ils ont été appliqués en badigeonnages répétés, ces composés ont provoqué de l'hyperplasie épidermique (Dammert, 1958 ; Setälä, Holsti et Lundbom, 1957). La quantité d'hyperplasie, le nombre de cellules différenciées et de degré de leur différenciation ont augmenté avec la puissance d'action promotrice de tumeurs croissante des agents testés. De plus, le degré à la fois de l'hyperplasie et de la différenciation a augmenté avec la fréquence des applications.

C'est le Tween 60 qui s'est révélé doué de propriétés hyperplasiques les plus fortes ; après lui viennent, par ordre d'activité hyperplasique décroissante, les :

Tween 40, Tween 85, Tween 80, Span 20, G. 2854, Tween 20, Span 80, Tween 81 et Span 85.

Les Tweens les plus puissants, tel le Tween 60, ont provoqué : une augmentation de la taille des cellules, une différenciation augmentée et de l'œdème des cellules épidermiques (Dammert, 1958).

Setälä, Stjernvall, Merenmies et Holsti (1959) ont pu distinguer deux types d'effets présentés par les agents non-ioniques, utilisées seuls, sur la peau de la souris :

— l'effet « Span 60 »,
— et l'effet « Tween 60 ».

Alors que les agents du type « Span 60 » ne provoquent que des changements mineurs dans l'épiderme de la souris, ceux du type « Tween 60 » entraînent une nette hyperplasie avec œdème inter- et intracellulaire qui s'accompagne, lorsque la fréquence du traitement est augmentée, d'œdème et d'inflammation du derme.

Au point de vue des altérations ultrastructurales, révélées par microscopie électronique et par microscopie ordinaire (Setälä et ses collaborateurs, 1960, *a* et *b*), tous les agents du type Span 60 provoquent une accumulation d'une substance opaque aux rayons électroniques dans le cytoplasme des cellules basales, mais pas d'hyperplasie dans l'épiderme interfolliculaire.

Par contre, tous les agents du type Tween 60 induisent un degré élevé d'hyperplasie qui dure aussi longtemps que le traitement. Les cellules filles sont arrachées à leurs cellules mères basales à un stade trop précoce de la maturation. Ceci entraîne un retard de maturation, non spécifique, des cellules épidermiques. Simultanément, les cellules en cours de différenciation augmentent en quantité. Excepté les cellules basales, toutes les cellules concernées par l'hyperplasie de l'épiderme interfolliculaire, provoquée par les agents du type Tween 60, ne sont pas viables, condamnées à mourir par différenciation. Dans le tissu rendu hyperplasique, des examens microscopiques et des analyses histologiques quantitatives ont montré une forte augmentation de l'activité mitotique : le pourcentage de mitoses peut être accru de 20 fois.

Setälä et ses collaborateurs (1960) signalent qu'une telle hyperplasie de l'épiderme interfolliculaire du dos de la souris peut être provoquée par de simples badigeonnages de la peau avec de l'eau ; cependant, cette dernière hyperplasie d'un degré faible et temporaire régresse rapidement en dépit d'un traitement prolongé ; par contre l'hyperplasie de l'épiderme interfolliculaire, provoquée par les agents du type Tween 60, d'un degré plus élevé, persiste aussi longtemps que le traitement est continué.

Setälä (1954) souligne le fait que les altérations observées dans la peau des souris, badigeonnée seulement avec des composés non polaires-polaires, ressemblent de façon frappante à celles qui sont décrites comme étant « la réponse précoce de la peau de souris aux carcinogènes ».

Pourtant, les promoteurs de tumeurs non-ioniques ne semblent pas contenir un carcinogène vrai quelconque ; et, lorsqu'ils sont appliqués à l'état pur, ces agents provoquent seulement quelques tumeurs isolées de la peau avec une tendance nette à la régression (Setälä, 1956 ; Dammert, 1958).

Cette tendance à provoquer l'hyperplasie a été retrouvée au cours d'expériences effectuées sur la peau de la souris avec les acides linoléique, oléique et caprylique ; ceux-ci peuvent être utilisés non dilués et manifestent tous un net effet hyperplasique (Holsti, 1959, *b*). Holsti a remarqué que non seulement l'acide oléique mais encore l'acool correspondant : l'alcool oléique, est capable d'induire la réaction hyperplasique de l'épiderme. Dans la série des alcools, l'intensité de l'effet hyperplasique tend en général à diminuer avec les longueurs de chaîne carbonée décroissantes ; l'effet disparaît pratiquement dans la zone comprise entre l'alcool caprylique (C_8) et l'acool hexylique (C_6).

Boutwell et Bosch (1957) ont pu obtenir 25 pour 100 de papillomes, chez des souris, après 6 mois de badigeonnages continus soit avec du Tween 60, soit avec du Laurysulfate de sodium ou encore avec du sulfate de triéthanolaminolauryl, utilisés seuls, purs ou en solution aqueuses concentrées.

Dans une expérience préliminaire, conçue pour tester la carcinogénicité possible des Tweens 60 et 80, Blomquist et Holsti (1956) ont injecté 0,5 ml

de chacune de ces substances par voie intrapéritonéale chez le rat, soit dans la paroi du caecum, soit sans la paroi abdominale. Dans le lot d'animaux traités, 1 seul rat traité avec le Tween 80 a développé un sarcome extensif en onze mois. Ces auteurs ont repris l'expérience sur un lot plus important d'animaux, en vue de savoir si la tumeur observée était bien due au Tween 80 ou si elle était accidentelle. Les animaux ont été sacrifiés après douze mois d'observation. Aucune modification maligne n'a été observée. Seules, au lieu de l'injection, des altérations inflammatoires chroniques et une légère fibrose ainsi que des adhésions intra-abdominales, parfois étendues, ont été constatées.

Signalons enfin, en ce qui concerne les effets des Tweens utilisés seuls, que les modifications entraînées par l'huile de Croton sont essentiellement similaires à celles provoquées par les plus puissants promoteurs de tumeurs non-ioniques utilisés (Tween 60) (Dammert, 1958).

Effets des Tweens en tant que solvants

Lorsque les tensio-actifs, lipo-hydrophiles, non-ioniques sont utilisés en tant que solvants de substances cancérigènes, le premier effet prompt à s'extérioriser est une augmentation de perméabilité des épidermes cutanés animaux à la dite substance.

Ainsi, Setälä et Ekwall (1950, *a*) ont constaté que, s'il est dissous dans des graisses et des huiles, le 3-4 benzopyrène, hydrocarbure cancérigène, ne pénètre pas dans la muqueuse gastrique glandulaire de la souris ; par contre, ce même produit, solubilisé par des solutions aqueuses de divers composés non polaires-polaires (Carbowax), pénètre aisément dans la paroi stomacale de cet animal. Ces chercheurs ont obtenu dans les mêmes conditions expérimentales une bonne pénétration du benzopyrène, dissous dans certaines substances naturelles biologiques non polaires-polaires, telles que les sels biliaires et les sels d'acides gras supérieurs.

De même, alors que les souris nouveau-nées (2-10 heures après la naissance) sont réfractaires à une simple application du même carcinogène (Setälä et Ekwall, 1950, *b*) (fait que l'on explique par l'absence d'appareil pilo-sébacé non encore développé et par l'épaisseur de l'épiderme), ce même carcinogène, dissous dans les Carbowax (tensio-actifs non-ioniques), pénètre bien dans l'épiderme des animaux.

Dans un même ordre d'idées, Ekwall, Ermala, Setälä et Sjöblom (1951) rapportent que les Tweens sont capables d'augmenter la pénétration du 3-4 benzopyrène dans la paroi stomacale des souris et des chats.

Le rôle de « solvant » des substances tensio-actives non-ioniques est loin d'être passif.

Aussi, quelle ne fut la surprise de Masao Umeda (1958), utilisant le Tween 80 comme solvant, d'obtenir, au cours d'expériences effectuées avec le rouge écarlate, 50 pour 100 de sarcomes parmi les rats testés. Or, le rouge écarlate, étudié seul par divers chercheurs, n'a jamais occasionné l'apparition de sarcomes sous-cutanés.

L'expérience a consisté en une injection répétée d'une solution de rouge écarlate à 2 g pour 100 ml dans le Tween 80, par voie sous-cutanée, chez des rats albinos normaux de 200 g. Les injections ont été faites aux doses de 0,2 ml, aussi rapprochées que possible sur le dos de l'animal, et au rythme d'une fois par semaine pendant environ 13 mois. Des sarcomes se sont développés chez 4 des 8 rats qui ont survécu à cette période. On a pu observer au centre de ces tumeurs une quantité considérable de rouge écarlate.

Masao Umeda en conclut que le Tween 80 agit, dans les conditions expérimentales données, comme un « promoteur de tumeurs ».

A son tour, Riska (1956) a étudié l'effet du solvant sur la carcinogénèse expérimentale de la peau de la souris.

Les souris, des mâles albinos âgés de 2 à 2 mois et demi, ont été traitées trois fois par semaine pendant 35 semaines, par des doses diverses de benzanthracène et de méthylcholanthrène dissous par différents Tweens, Span-85, Polyéthylène-glycols, Dodécylsulfate de sodium, Taurocholate de sodium, Zéphirol, et solubilisés par les solutions aqueuses respectives de ces substances. Le témoin a consisté en du cancérigène dissous dans de la paraffine liquide et appliqué de la même façon.

Riska a constaté que dans certains groupes il obtenait des différences importantes d'action avec des solvants différents, la concentration en carcinogène étant la même. Ces observations indiquent l'existence d'une sorte « d'effet solvant ».

Les plus fortes incidences de tumeurs ont été obtenues dans les séries des solvants du type Tween les plus hydrophiles : Tween 40, Tween 60 et Tween 80.

Par contre, les souris traitées au polyéthylène glycol n'ont manifesté aucune tumeur.

Enfin, signalons les expériences *in vitro* d'Hatem (1959) qui s'est demandé s'il n'existait pas un lien entre l'effet solvant et la captation élective des substances cancérigènes par l'histamine. Cet auteur a choisi comme solvants les Tweens 20 et 80 et divers polyéthylène-glycols et a constaté que :

— les Tweens solubilisent le cancérigène dans l'eau et facilitent sa rencontre avec l'histamine, suscitant la réponse de celle-ci ;

— les polyéthylènes-glycols n'ont pas cet effet, sauf à de fortes concentrations (50 g pour 100 g), et, même dans ce cas, la réaction est faible.

« Ainsi le solvant se révèle-t-il non seulement comme un véhicule mais encore comme un médiateur, dont l'action, lorsqu'elle affecte l'incidence tumorale, atteint le mécanisme profond de la cancérisation » (Hatem, 1959).

Effets des Tweens en tant que co-cancérigènes

Setälä et son équipe se sont attachés à l'étude systématique de la propriété promotrice de tumeurs des Tweens.

En 1954, Setälä, Setälä et Holsti rapportent des études effectuées sur la souris blanche, concernant le pouvoir co-cancérigène du Span 20 (monolaurate de Sorbitan) et du Tween 60.

Au cours d'une expérience préliminaire, ces auteurs ont badigeonné la peau de la souris avec du Span 20 et du Tween 60 seuls, 2 fois par jour pendant 24 semaines, et n'ont constaté aucune apparition de tumeur. Ensuite, dans l'expérience proprement dite, la peau de la souris a été enduite d'une solution de concentration suboptimale de 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène soit 0,3 g pour 100 ml de paraffine liquide ; à cette concentration l'hydrocarbure cancérigène ne produit pas de tumeurs.

Les tensio-actifs ont été alors appliqués, de façon continue, au rythme de 2 fois par jour pendant 24 semaines.

Au bout de 24 semaines de traitement, sur 50 souris badigeonnées au Span 20, 21 ont présenté des tumeurs.

Le nombre de tumeurs observables a été beaucoup plus élevé dans le groupe des souris traitées au Tween 60 : en 16 semaines, plus de 70 pour 100 des animaux testés ont été atteints de tumeurs de la peau.

En vue d'approfondir l'étude du stade de « promotion de tumeurs », d'après le point de vue des deux étapes de la carcinogénèse, Setälä (1956) a utilisé de nombreux tensio-actifs non-ioniques : Tweens 20, 40, 60, 80, 81, 85 ; Spans 20, 80, 85 ; G. 2854 (polyoxyéthylène sorbitol tétraoléate). Du Carbowax 1500 (polyéthylène glycol) et de la paraffine liquide ont servi de témoins.

Tout d'abord, le 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène a été appliqué, comme d'habitude, à une dose infraliminaire, soit à la concentration de 0,3 g pour 100 ml de paraffine liquide, en un badigeonnage unique. Ensuite, les composés testés ont été appliqués 6 à 12 fois par semaine.

Les auteurs ont pu constater dans ces conditions que les plus puissants promoteurs de tumeurs sont ceux qui possèdent une valeur d'HLB (équilibre hydrophile-lipophile) élevée (comprise entre 11,0 et 15,6), et un acide gras à longue chaîne dans la molécule (Tween 60, Tween 40, par exemple, contenant respectivement de l'acide stéarique et de l'acide palmitique).

Ainsi, par exemple, le Tween 80 qui a un HLB élevé (14,9), voisin de celui du Tween 60 (15,0), entraîne-t-il des altérations nettes spécialement dans les tissus adipeux sous-cutanés (Setälä, 1954 ; Von Numers et Setälä, 1953).

Setälä a signalé également que l'influence de l'agent co-cancérigène n'est manifeste que lorsque la concentration du cancérigène est suffisam-

ment basse ; de plus, dans la tumorigénèse expérimentale de la peau de la souris, un puissant promoteur de tumeurs n'a pas besoin d'être puissant *per se* s'il est utilisé comme co-cancérigène et vice-versa.

La plupart des agents tensio-actifs non-ioniques, choisis pour la présente étude, n'étaient pas toxiques et ont permis une application régulière de 6 à 12 fois par semaine (1 à 2 fois par jour respectivement). Par contre, associés au cancérigène, ils ont provoqué une augmentation nette du taux de mortalité observé.

Lindsay (1956) a reconnu, à son tour, l'action puissante du Tween 60 en tant que promoteur de tumeurs ; ce tensio-actif appliqué 6 fois par semaine pendant 25 semaines sur la peau de souris mâles, après une ou deux applications d'uréthane (utilisé comme initiateur), a provoqué l'apparition de nombreux papillomes chez 26 souris sur 33 traitées.

Dammert (1958), collaborateur de Setälä, a étudié le pouvoir co-cancérigène des divers Tweens (20, 40, 60, 80, 81, 85), Spans (20, 80, 85) et du G. 2854 (polyoxyéthylène sorbitol tétraoléate) au point de vue histologique.

Ces composés ont été appliqués 24 heures après l'initiation, réalisée par un badigeonnage d'une solution à concentration suboptimale (0,3 g pour 100 ml) de 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène (DMBA) dans de la paraffine liquide ; le rythme des applications a été de 6 à 12 fois par semaine. Le traitement s'est échelonné sur des périodes allant de quelques jours à 52 semaines. La peau entière dans l'aire traitée a été soumise à l'examen microscopique.

Dans ces conditions, Dammert a constaté que les Tweens 40, 60 et 85 s'avèrent encore plus actifs à déclencher l'apparition de tumeurs que l'huile de Croton ; par contre, les produits du type Span correspondants : Spans 40, 60 et 85, sont absolument inefficaces à cet égard.

Les tumeurs obtenues avec les Tweens, après initiation par le 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène, apparaissent, en majeure partie, sous forme de tumeurs verruqueuses avec un penchant partiel à la régression.

Avec le promoteur Tween 60 par exemple, agissant après une application de 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène à dose suboptimale, on a pu observer diverses altérations du comportement des cellules, telles que : prolifération et différenciation augmentées avec retard simultané de maturation et perturbation de l'organisation qui ont abouti à la formation de tumeurs, constituées par des papillomes bénins fortement cornifiés. « Finalement, la « promotion de tumeurs » en ce qui concerne la peau, dans les conditions expérimentales données, peut être limitée au développement de papillomes ».

Dammert a constaté que, de tous les Tweens testés, le Tween 60 est le plus actif en tant que promoteur de tumeurs. Chose curieuse, c'est également lui qui entraîne les modifications hyperplasiques de l'épiderme les plus marquées.

Cette puissance d'action du Tween 60 en tant que déclencheur de tumeurs a été également confirmée par ailleurs (Riska, 1956 ; Lindsay, 1956 ; Boutwell et Bosch, 1957).

Boutwell et Bosch (1957) ont appliqué régulièrement le Tween 60 sur la peau de la souris pendant 6 mois, après badigeonnage au moyen d'une dose suboptimale de 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène ; ces auteurs ont pu constater l'apparition de 40 pour 100 de papillomes chez ces animaux.

Par contre, le Tween 60 n'a aucun pouvoir d'initiation de tumeur. En effet, lorsque ce tensio-actif est administré pendant un mois avant l'application d'huile de Croton (utilisée comme promoteur de tumeurs), il n'augmente pas l'incidence de tumeur au delà de celle résultant d'un traitement exclusif à l'huile de Croton.

Tin-Wa-Wong, Juras et Wissler (1959) rapportent que le Tween 80, introduit dans la nourriture de souris mâles concurrement au 3-méthylcholanthrène, potentialise localement et à distance l'activité carcinogénique du méthylcholanthrène ; cette potentialisation est mise en évidence par :

— une augmentation du nombre et de la gravité des tumeurs de l'œsophage et des modifications prolifératives de l'estomac ;

— une augmentation du nombre total des tumeurs dans les tissus éloignés du tractus gastro-intestinal et, chez quelques animaux, une augmentation du nombre des néoplasmes primaires multiples.

La fréquence extraordinairement élevée de tumeurs pulmonaires dans cette expérience (74,1 pour 100 dans un groupe et 44,4 pour 100 dans un autre), alliée à un pourcentage très faible d'hépatomes (0 pour 100 dans un groupe et 3,7 pour 100 dans l'autre), suggère que le méthlycholanthrène a été absorbé principalement par les canaux lymphatiques et très peu par la veine porte.

Holsti (1959, *a*) a étudié comparativement l'activité promotrice de tumeurs, sur la peau de la souris, de l'acide oléique, de l'ester mono-oléique du sorbitan (Span 80) et de l'ester polyoxyéthylénique du mono-oléate de sorbitan (Tween 80). Ces substances ont été appliquées 24 heures après l'initiation, effectuée au moyen d'un badigeonnage unique de 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène en solution à 0,3 g pour 100 ml dans de la paraffine liquide, au rythme de 6 fois par semaine. Dans ces conditions et pendant la période d'observation de 24 semaines, le développement de tumeurs locales sur la peau a suivi un cours pratiquement identique dans les séries traitées par l'acide oléique et dans celles traitées par le Tween 80. Par contre, le Span 80 ne manifeste qu'une très faible action promotrice de tumeurs.

Le fait que les Spans ne sont pas d'aussi bons promoteurs de tumeurs que les Tweens correspondants a déjà été signalé (Setälä, Setälä et Holsti, 1954 ; Setälä, 1956 ; Riska, 1956 ; Setälä, Holsti et Lundbom, 1957 ; Dammert, 1958).

D'ailleurs, lorsqu'ils sont utilisés seuls, les Spans ne provoquent que des altérations transitoires, suivies de modifications dégénératives légères des

structures cutanées, alors que les promoteurs lipo-hydrophiles non-ioniques puissants (comme le Tween 60) provoquent des altérations progressives et continues de ces structures.

Setälä (1956), Setälä, Holsti et Lundbom (1957), Setälä, Stjernvall, Merenmies et Holsti (1959) insistent sur la nécessité d'une grande fréquence de badigeonnages de la peau de la souris, en vue de mettre clairement en évidence la propriété de promoteurs de tumeurs des composés lipo-hydrophiles non-ioniques. Ces auteurs citent comme exemple le fait qu'après initiation au 9,10 diméthyl-1,2 benzanthracène, l'application quotidienne de certains acides gras purs (acide oléique) provoque 60-75% de tumeurs, alors que 2 applications seulement par semaine n'en provoquent point. D'ailleurs, comme les composés tensio-actifs non-ioniques sont beaucoup moins toxiques pour la peau de la souris que les agents ioniques, ils peuvent être appliqués bien plus souvent et même deux fois par jour sans qu'aucune dilution ne soit nécessaire.

Auparavant, on pensait que le nombre de tumeurs de la peau dépendait uniquement du dosage initial du carcinogène et non de la fonction de promoteur de tumeurs, alors que ce dernier déterminait la vitesse d'apparition des tumeurs.

L'expérience a prouvé que le nombre d'animaux présentant des tumeurs est directement en relation avec la fréquence d'application du promoteur et la concentration de ce dernier. Surtout dans le cas où le carcinogène environnant est de peu d'importance, certains promoteurs de tumeurs peuvent avoir une influence décisive sur la localisation et la fréquence d'apparition des tumeurs.

Il semble que la nature de l'acide gras inclus dans la molécule soit importante ainsi que la solubilité dans l'eau de la molécule. De toutes façons, la molécule entière est nécessaire pour produire un effet promoteur distinct (aucune des diverses parties de la molécule composée de Tween 60 n'a de signification de promoteur de tumeurs) (Setälä, Holsti et Lundbom, 1957).

Chose curieuse, l'activité biologique élevée (propriété promotrice de tumeurs) des Tweens semble être alliée à une relative inertie chimique, mise en évidence par les tests effectués *in vitro*. En effet, ces substances n'affectent pas les groupes —SH des protéines (Putnam, 1948), ils ne convertissent pas la cystéine en cystine, ils n'altèrent pas non plus la structure physico-chimique du collagène de la peau (Setälä, Holsti, Lundbom et Setälä 1955 ; Setälä, Holsti et Lundbom, 1957) ; la cytochrome-oxydase n'est en aucune façon affectée par eux (Setälä, Lundbom et Holsti, 1957).

Pourtant, on a généralement tendance à considérer ces composés lipophiles-hydrophiles comme des substances biologiquement inertes et on les utilise dans de nombreux produits alimentaires et médicamenteux.

Quant aux agents lipophiles-hydrophiles ioniques qui, eux, sont actifs au point de vue chimique, ils ne sont pas intéressants en tant que déclencheurs de tumeurs (Dammert, 1958).

Comme les agents lipo-hydrophiles non-ioniques, doués de propriétés

promotrices de tumeurs, sont chimiquement inactifs, l'on a cherché une explication de leur action dans leur comportement physico-chimique en milieu biologique (Setälä, Holsti et Lundbom, 1957).

Ces agents tensio-actifs affecteraient le comportement des lipides vis-à-vis de l'eau et l'on a émis l'opinion que des altérations de la liaison lipides-eau peuvent jouer un rôle au stade de promotion de tumeurs. D'ailleurs, un certain nombre d'observations semble indiquer que certains stades de la carcinogénèse sont en rapport étroit avec le comportement des lipides. On sait que les lipides influencent fortement la division des cellules et il s'est avéré que certains, notamment l'acide oléique et l'acide linoléique, possèdent la propriété d'augmenter le nombre de mitoses lorsqu'ils sont appliqués sur la peau. Rappelons à ce propos l'expérience de Kidder et de ses collaborateurs (1954) dans laquelle certains tensio-actifs renfermant de l'acide oléique (Tween 80, Tween 85, Mono-oléate de polyéthylèneglycol) se comportent comme des stimulants au cours des phases précoces de croissance de Tetrahymena pyriformis.

Dans un même ordre d'idées, Caujolle, Caujolle, Pham-Huu-Chanh et Kan (1962), lors d'expériences réalisées sur les œufs d'Artemia salina selon la technique mise au point par Pham-Huu-Chanh (1962 *b*, 1963 *a*), ont constaté l'activité mitotique intense du Tween 60 et celle importante, quoique moindre, du Tween 80.

Il y aurait même un lien entre la tumorigénèse de la peau et les lipides présents dans le régime.

Sous certains rapports, ces promoteurs de tumeurs non-ioniques rappellent des agents, actifs biologiquement mais relativement inactifs chimiquement, et qui sont connus depuis longtemps comme les « agents parthénogénétiques ».

En effet, les agents parthénogénétiques les plus efficaces sont des agents lipophiles-hydrophiles doués de propriétés de surface très actives (Berril, 1943). Sous l'influence de ces agents la cellule peut se diviser même en l'absence de noyau.

Un parallélisme remarquable existe dans le fait que les agents parthénogénétiques, tout comme les promoteurs de tumeurs lipophiles-hydrophiles non-ioniques, doivent exercer une action continue en vue de produire leur effet.

La conception du cancer comme une activation parthénogénétique artificielle a été le sujet de nombreuses controverses. Il y aurait une relation entre le stade de promotion de tumeurs et l'activation parthénogénétique.

Setälä insiste sur « l'importance de ces promoteurs de tumeurs lipo-hydrophiles qui réside dans le fait que les tissus n'ont pas besoin de venir en contact plus d'une fois avec le véritable carcinogène..., et des tumeurs se forment encore plus tard, pourvu que les mêmes tissus reviennent en contact de façon répétée avec un promoteur de tumeurs lipo-hydrophile convenable ».

De plus, les études de cet auteur montrent que « des expériences à long terme sont nécessaires pour évaluer les effets sur les organes internes, comme le foie et les reins. Les expériences rapides faites par la plupart des industriels ne sont pas suffisantes. Il est dommage que ce soit justement les agents de surface non-ioniques qui aient été décelés comme étant de puissants promoteurs de tumeurs, car ils ne peuvent être remplacés par les agents ioniques qui sont beaucoup trop toxiques. Il faut souligner le fait que cette sorte de composés lipo-hydrophiles est quelquefois ajoutée à des nourritures contenant des colorants synthétiques » (Setälä, Holsti et Lundbom, 1957).

8. — APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

Chimiothérapie

Loewe, Sobel et Alture-Werber (1949) ont montré la curieuse « propriété retard » du Tween 20 à l'égard de l'action de la pénicilline. Ces auteurs ont obtenu une notable concentration sanguine en pénicilline chez des patients, en administrant le mélange Tween 20-pénicilline-G cristallisée par voie sous-cutanée. La même dose de pénicilline, administrée seule, ne donnait aucune concentration sanguine décelable, même immédiatement après l'injection. « L'effet retard » du Tween 20 s'observe encore si l'on injecte ce tensio-actif 3 à 6 heures avant la pénicilline et par une voie différente de celle utilisée pour l'administration de cette dernière. Même ingéré, le Tween 20 conserverait sa « propriété retard » à l'égard de la pénicilline.

Pour expliquer ce phénomène les auteurs supposent que le Tween 20 se fixerait d'une part sur la pénicilline et d'autre part sur les lipo-protéines du sérum, freinant ainsi l'élimination de l'antibiotique.

Youmans (1950), utilisant le Tween 80 à des concentrations de l'ordre de 1 g pour 100 g dans les milieux de culture du B. K., a pu constater une nette augmentation *in vitro* de la sensibilité de ce bacille à divers antibiotiques (Streptomycine, P.A.S., notamment).

A la suite de ces travaux, Pollet, Gaultier et Fournier (1951), Gaultier et Fournier (1955) ont eu l'idée d'associer *in vivo* le Tween 80 au P.A.S. dans le traitement de patients tuberculeux. Ces auteurs ont observé une amélioration rapide de l'état général avec diminution considérable ou même disparition de l'expectoration bacillifère ; ainsi les 4 tuberculeux traités avec le mélange Tween 80-P.A.S., administré par voie intraveineuse, ont manifesté une nette amélioration locale.

Cependant, à des doses dépassant 0,40 g par jour le Tween 80, administré par voie intraveineuse, a déterminé des réactions d'intolérance telles que poussées fébriles et diarrhées. Dans les mêmes conditions, le Tween 20 a été mieux toléré à des doses de 0,5 à 2 g par jour.

Per os, la tolérance est bonne pour les deux produits à des doses s'étageant de 0,5 à 2 g par jour. Les auteurs ont noté parfois au cours de ce traitement des périodes d'inappétence relative, durant 2 ou 3 jours, et des diarrhées cédant à la thérapeutique banale.

Ces résultats semblent en contradiction avec ceux de Neuzil (1952) qui a obtenu par le Tween 80 une aggravation notable de la tuberculose expérimentale chez le cobaye, ce qui l'a amené à émettre des réserves sur l'emploi du Tween 80 en thérapeutique antituberculeuse humaine, « que ce produit soit utilisé comme adjuvant associé à des substances tuberculostatiques ou simplement comme solubilisant ou émulsifiant dans des préparations pharmaceutiques ».

Gastro-Entérologie

Les applications des Tweens en gastro-entérologie ont donné lieu, le plus souvent, à des résultats spectaculaires, notamment dans les cas où l'absorption intestinale des lipides et des substances liposolubles était défectueuse.

Debray, Mehaut et Thuau (1952) et Guilleman (1956) ont signalé les utilisations cliniques et thérapeutiques des Tweens, les premiers insistant tout particulièrement sur l'utilisation gastro-entérologique de ces tensio-actifs.

Il faut remonter à 1947 pour voir apparaître l'utilisation de surfactifs synthétiques, tels que propylène-glycol, monolaurate de mannitan, afin de disperser en phase aqueuse une préparation huileuse de vitamine A (Lewis, Bodansky, Birmingham et Cohlan, 1947). Grâce à cette émulsion, les auteurs ont obtenu une nette amélioration de l'absorption gastro-intestinale de cette vitamine. Cet effet, manifeste chez des sujets normaux, était encore plus accentué chez des patients souffrant d'une absorption intestinale défectueuse des graisses.

Kramer, Sobel et Gottfried (1947) ont confirmé ces résultats chez l'enfant, utilisant cette fois le Tween 20 pour disperser en phase aqueuse la vitamine A contenue dans l'huile de foie de morue. Grâce au Tween, la vitamine A est mieux absorbée par la muqueuse intestinale et sa concentration sanguine est plus élevée que lorsqu'elle est administrée sous forme d'huile de foie de morue pure. Ce même effet favorable du Tween 20 s'observe chez des enfants présentant des troubles de l'absorption intestinale des graisses.

May et Lowe (1948) ont constaté à leur tour l'action bienfaisante du Tween 20 dans l'absorption intestinale de la vitamine A chez des enfants atteints de stéatorrhée. Ainsi, dans les cas de fibrose pancréatique, de déficience trypsique et lipasique et de maladie caeliaque, l'absorption de la vitamine A, grâce au Tween 20, atteint des taux presque normaux. Par contre, chez des enfants normaux, le taux sanguin de la vitamine A

est peu modifié par le tensio-actif (probablement parce que dans ce cas, l'absorption en l'absence de mouillants est déjà considérable).

L'action du Tween 80 sur l'absorption gastro-intestinale des graisses et des substances liposolubles a été étudiée en détail par Jones, Culver, Drummey et Ryan (1948).

Ainsi, chez le sujet normal, le Tween 80 modifie peu l'absorption de la vitamine A qui sans lui est déjà considérable (96 pour 100). Par contre, dans les maladies affectant le métabolisme des lipides telles que la sprue ou la fibrose pancréatique, la vitamine A ingérée n'est pratiquement pas absorbée. Dans ces cas, l'ingestion simultanée de 200.000 unités de vitamine A et de 2 g de Tween 80 élève le taux sanguin de la vitamine A dans des proportions considérables (400 à 500 pour 100) et accélère son absorption par la muqueuse intestinale.

Chez les sujets gastrectomisés, le Tween 80 se révèle également très efficace dans la réduction de la stéatorrhée, fréquente et abondante dans ces cas. L'ingestion de 1,5 g de Tween 80, trois fois par jour, réussit à améliorer nettement l'absorption intestinale des graisses, là où des extraits de foie ou de pancréas, de l'acide folique, de l'acide chlorhydrique ou de l'acide désoxycholique étaient demeurés inefficaces.

Jones et ses collaborateurs ont également essayé le Tween 80 dans un cas grave de sprue intolérant aux extraits hépatiques et non amélioré par l'acide folique. Au bout d'un mois de traitement par 4,5 g de Tween 80 en 3 prises par jour, non seulement la quantité de graisses rejetées par les fécès est tombée de 22 à 7 g mais encore la patiente a gagné 9,5 kg. Pourtant, le grave trouble métabolique entraîné par la sprue n'avait pas été guéri par le Tween, car la courbe d'absorption de la vitamine A sans ingestion concomitante de Tween 80 était toujours aussi peu prononcée. Le Tween 80 n'avait donc eu qu'un effet palliatif.

Selon ces auteurs, le Tween 80 rendrait plus fine l'émulsion lipidique, augmentant ainsi la surface de contact qui se présente aux villosités intestinales. Dans des conditions physiologiques normales, l'absorption de graisses par le tractus intestinal est presque complète, de sorte que l'addition d'un agent tensio-actif à la nourriture n'apporte rien de plus.

Boyd et Helfrick (1951) rapportent le cas d'une enfant qui souffrait d'une grave maladie caeliaque typique. Ces auteurs ont obtenu une amélioration surprenante de l'état général de l'enfant par la simple addition de 40 mg de Tween 80 par gramme de graisse ingérée dans la ration alimentaire. L'utilisation de cet émulsifiant a permis à la patiente d'absorber une nourriture normale et de vivre dans un état satisfaisant, jusqu'à ce qu'une récupération spontanée de la maladie ait eu lieu. Un autre enfant a pu jouir d'un rétablissement clinique complet en absorbant du Tween 80, bien qu'il doive en prendre encore de façon régulière. Les auteurs suggèrent donc l'utilisation du Tween 80, comme adjuvant, dans le traitement de la maladie caeliaque.

Synderman, Morales, Chung, Lewis, Messina et Holt (1953) ont eu chez

des prématurés la confirmation des résultats obtenus par Jones et ses collaborateurs chez l'adulte atteint de stéatorrhée. Ils ont utilisé le Tween 80 ou le Tween G-1205 chez des enfants prématurés, à la dose de 40 mg par gramme de graisse ingérée, et ont observé une augmentation de l'assimilation des graisses et de la vitamine A. Bien que cette amélioration soit sensible, Syndermann et ses collaborateurs ne la jugent pas frappante et son importance pratique leur semble discutable ; en effet, ces auteurs pensent qu'il existe d'autres moyens plus efficaces, tels que l'ingestion d'huile de blé, par exemple, pour améliorer le taux d'absorption des graisses.

De tous ces exemples se dégage l'indication essentielle des Tweens : l'utilisation dans les cas d'absorption défectueuse des graisses quelle qu'en soit la cause.

Ajoutons que les Tweens agissent même en l'absence de lipase (cas de fibrose pancréatique où la lipase est absente).

Il est des cas, néanmoins, où l'utilisation des Tweens s'est soldée par un échec : Badenoch, Truelove et Mc Quaid (1951) ont essayé de traiter par le Tween 80 les pertes de poids consécutives à des gastrectomies pour ulcus : 5 malades, ayant maigri d'environ 6 kg chacun après l'opération, ont reçu 1,5 g de Tween 80 trois fois par jour pendant 1 mois. Aucune reprise de poids n'a été observée. Mais dans le cas de ces patients, il ne s'agissait pas, à proprement parler, d'un trouble de l'absorption gastro-intestinale des graisses.

TROISIÈME PARTIE

Etude pharmacodynamique
(Recherches Personnelles)

A. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR ORGANES ISOLÉS

L'étude pharmacodynamique des drogues sur organes isolés attire de plus en plus l'attention des chercheurs. Depuis les travaux de Magnus (1904) sur l'intestin isolé, de Langendorff (1895) sur le cœur isolé, de Knowlton et Starling (1912) sur la préparation cœur-poumon *in situ* de mammifères, de Bhattacharya et de ses collaborateurs (1955, 1956) ; Caujolle et Pham-Huu-Chanh (1963, 1964) ; Dautrebande et ses collaborateurs (1958, 1959, 1963) ; Dautrebande, Heymans et Pham-Huu-Chanh (1961) ; Delaunois et ses collaborateurs (1956) ; Pham-Huu-Chanh (1962, *a* et *c*), (1963, *c*), (1964) ; Pham-Huu-Chanh et Luong-Thi-Ngoc-Suong (1962) sur la préparation du poumon isolé de cobaye, cette pratique est entrée dans l'usage courant de laboratoire.

Si bien qu'avant de passer aux tests sur animal entier, d'interprétation toujours difficile à cause de la multitude de facteurs entrant en jeu, on s'adresse en premier lieu aux organes isolés. Ce réactif biologique simplifié, détaché de ses connexions nerveuses, permet une ébauche du mécanisme d'action de la drogue et éventuellement la détection d'une action spécifique sur un organe déterminé.

La difficulté de l'étude sur organes isolés réside essentiellement dans l'interprétation, très délicate, des résultats. On ne peut en effet extrapoler, sans méprise possible, à l'animal entier.

Mais, grâce aux organes isolés, on peut d'ores et déjà orienter l'étude ultérieure sur animal entier, laquelle permet de compléter les données de base acquises. Cette méthode permet d'utiliser moins d'animaux nobles, tels que les chiens, et rend l'étude pharmacodynamique d'un produit moins coûteuse et plus efficace.

***

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE SUR LES MUSCLES CARDIAQUES

Les ventricules isolés d'Helix aspersa et de Rana temporaria se sont révélés des réactifs biologiques particulièrement intéressants pour l'étude préliminaire de la toxicité et du mode d'action des substances chimiques vis-à-vis du myocarde (Caujolle, Pham-Huu-Chanh et Kan (1964, *a* et *b*) ; Mégemont (1960) ; Pham-Huu-Chanh (1960, 1962, *d*).

VENTRICULE ISOLÉ D'HELIX ASPERSA

A. — Techniques

Le procédé consiste à prélever le ventricule isolé d'Helix aspersa, à le mettre en survie dans un liquide nutritif approprié et à enregistrer ses contractions rythmiques.

Nous avons utilisé la solution de Ringer comme liquide de survie.

L'expérimentation a été réalisée à la température ambiante du laboratoire, soit à 20 $\pm$ 1°. Nous avons pris soin d'éviter tout écart de température, car toute variation influe considérablement sur l'amplitude et le rythme cardiaque des Poïkilothermes (Beyne, 1905).

La technique de montage a été décrite en détail par Julien (1935). Nous en rappelons ici quelques traits principaux : on brise la coquille au premier tour de spire tout près de l'opercule. L'organe de Bojanus et, en dessous de lui, le cœur recouvert du péricarde apparaissent alors. On incise le péricarde puis on pratique 2 ligatures : l'une au sillon auriculo-ventriculaire et l'autre à la naissance de l'aorte. Le ventricule est alors isolé de l'animal et immergé dans le liquide de survie. On laisse le ventricule se reposer du choc traumatique opératoire pendant une dizaine de minutes ; on le fixe ensuite à un myographe de telle sorte que, sur le graphique, le tracé ascendant corresponde à une systole et le tracé descendant à une diastole.

B. — Résultats expérimentaux

— Tween 60

Le Tween 60 détermine sur le ventricule isolé d'Helix aspersa des effets inotrope, tonotrope et chronotrope, négatifs. L'action du Tween 60 est longue à se manifester ; 5 à 10 minutes de latence sont nécessaires. C'est l'effet inotrope négatif qui se manifeste le premier puis, dans l'ordre, les effets chronotrope et tonotrope.

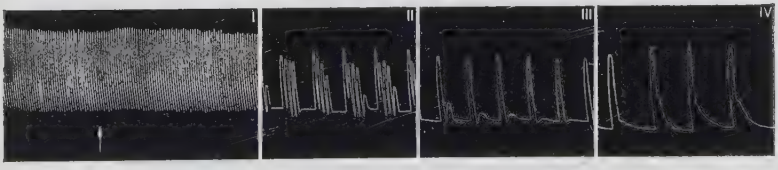
L'action du Tween 60 s'observe dès la concentration de 1.10^{-5} g par ml : la diminution de l'amplitude, le ralentissement du rythme et le relâchement du tonus sont progressifs et continus.

A la concentration de 1.10^{-3} g par ml, le temps de latence est encore de 5 à 10 minutes, tandis qu'à la concentration de 2.10^{-2} g par ml l'action du Tween 60 est plus rapide : 1 à 2 minutes après son addition au liquide de survie du ventricule d'Helix, le Tween 60 détermine une diminution de l'amplitude cardiaque, un ralentissement du rythme et un relâchement du tonus qui s'aggravent rapidement. Puis surviennent des salves de 4 ou 5 systoles alternant avec de longues diastoles (9 minutes après l'addition de Tween 60). 16 minutes après l'application du Tween 60, les salves ne comportent plus qu'une forte systole suivie d'une faible contraction du ventricule ; et une heure environ après l'administration de Tween 60, le ventricule se contracte et se relâche très lentement. Il meurt en diastole (graphique n° 1).

Graphique n° 1

TWEEN 60

Ventricule isolé d'escargot n° 31



En I, ↑ : Addition de 2.10^{-2} g/ml de Tween 60.
En II : 9 minutes après l'addition de Tween 60.
En III : 16 minutes après l'addition de Tween 60.
En IV : 57 minutes après l'addition de Tween 60.

— Tween 80

A la concentration de 1.10^{-5} g par ml, le Tween 80 est inactif sur le ventricule isolé d'Helix aspersa.

Jusqu'à la concentration de 1.10^{-4} g par ml, le Tween 80 ne manifeste qu'un effet inotrope modéré.

A la concentration de 1.10^{-2} g par ml le Tween 80 détermine en même temps qu'une diminution d'amplitude un ralentissement du rythme.

Le Tween 80 a peu d'action sur le tonus cardiaque.

VENTRICULE ISOLÉ DE RANA TEMPORARIA

A. — Techniques

Nous avons adopté la technique préconisée par Julien (1935) pour étudier le comportement du ventricule isolé de Rana temporaria, maintenu en survie en dehors du corps du batracien.

Le liquide de survie utilisé est la solution de Ringer, comme pour le ventricule d'Helix aspersa. Mais le principe de l'opération diffère nettement de celui adopté pour le cœur d'Helix, du fait de la plus forte épaisseur du ventricule de Rana temporaria. Ici, on introduit directement le Ringer dans la cavité ventriculaire grâce à une canule de verre, insérée dans l'aorte et poussée jusqu'à l'orifice auriculo-ventriculaire.

Le ventricule travaille sous une pression de 10 mm d'eau que l'on maintient constante pendant toute la durée de l'expérience.

La pointe du ventricule est ensuite reliée à un myographe qui indique la systole par un tracé ascendant et la diastole par un tracé descendant.

Signalons que l'opération a été réalisée sur les Ranae temporariae décérébrées et à moelle détruite.

B. — Résultats expérimentaux

— Tween 60

A la concentration de 1.10^{-6} g par ml, le Tween 60 n'a aucune action sur le ventricule isolé de Rana temporaria. Il faut atteindre le taux de 1.10^{-5} g par ml pour qu'apparaisse une diminution de l'amplitude des contractions ; le rythme, lui, reste inchangé. La répétition des doses affecte peu l'amplitude.

A 1.10^{-4} g par ml, la diminution de l'amplitude est plus sensible ; elle s'accompagne d'une très légère accélération du rythme. Après le lavage l'amplitude dépasse en grandeur sa valeur initiale.

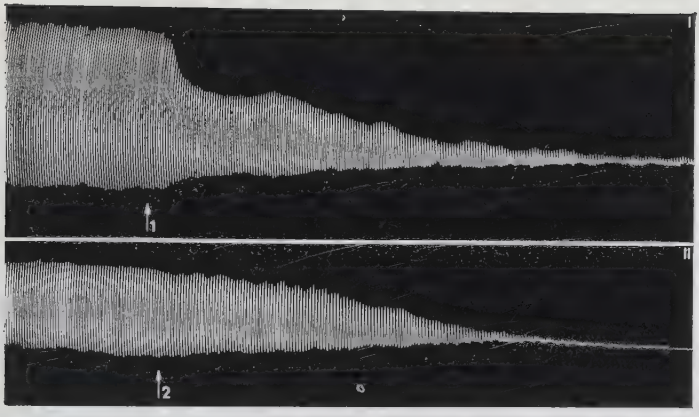
La diminution de l'amplitude est rapide pour la concentration de 1.10^{-3} g par ml, par contre, le rythme est peu affecté. Après le lavage, la récupération survient mais l'amplitude ne retrouve plus sa valeur initiale (graphique n° 2).

A la concentration de 1.10^{-2} g par ml, le Tween 60 se montre toxique. Le ventricule meurt en diastole. La reprise après lavage est visible, bien que très faible (graphique n° 3).

Graphique n° 2

TWEEN 60

Ventricule isolé de grenouille n° 139



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : 2e addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.

Graphique n° 3

TWEEN 60

Ventricule isolé de grenouille n° 136

En I, ↑ : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60.
Entre I et II : Lavage.
En II : 15 minutes après le lavage.

— Tween 80

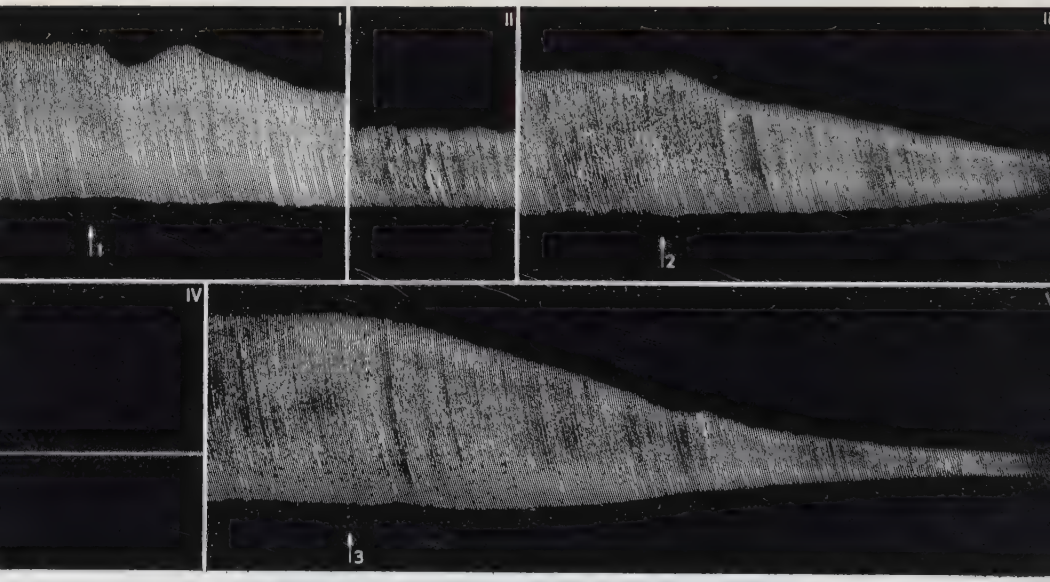
Le Tween 80 se montre moins toxique que le Tween 60 vis-à-vis du ventricule isolé de Rana temporaria. En effet, à la concentration de 1.10^{-5} g par ml il n'a aucune action. A 1.10^{-4} g par ml, on observe une légère diminution de l'amplitude des contractions. Le rythme reste inchangé.

La réduction de l'amplitude est plus sensible à la concentration de 1.10^{-3} g par ml ; le rythme demeure inaffecté. Le lavage détermine la récupération immédiate. Le Tween 80 ne s'est donc pas fixé sur le myocarde (graphique n° 4).

Graphique n° 4

TWEEN 80

Ventricule isolé de grenouille n° 154



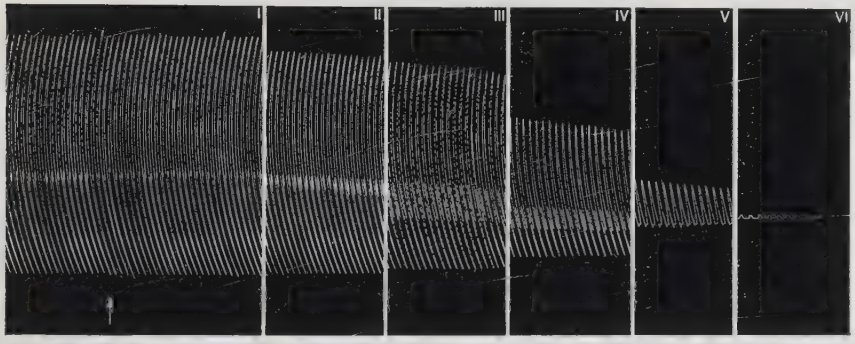
En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
En II : 6 minutes après l'addition de Tween 80.
En III, ↑ 2 : 2e addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80, 24 minutes après la 1re addition de Tween 80.
En IV : 20 minutes après la 2e addition de Tween 80.
Entre IV et V : Lavage.
En V, ↑ 3 : 3e addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80, 12 minutes après le lavage.

A la concentration de 2.10^{-2} g par ml, le Tween 80 réduit l'amplitude de manière plus rapide. Le rythme est légèrement perturbé après administration du produit (graphique n° 5).

Graphique n° 5

TWEEN 80

Ventricule isolé de grenouille n° 11



En I, ↑ : Addition de 2.10^{-2} g/ml de Tween 80.
En II : 4 minutes après l'addition de Tween 80.
En III : 7 minutes après l'addition de Tween 80.
En IV : 10 minutes après l'addition de Tween 80.
En V : 12 minutes après l'addition de Tween 80.
En VI : 20 minutes après l'addition de Tween 80.

Discussion

A l'égard des ventricules isolés d'Helix aspersa et de Rana temporaria, le Tween 60 se montre plus toxique que le Tween 80.

Sur le ventricule d'Helix aspersa, le Tween 60 exerce des effets inotrope, tonotrope et chronotrope, négatifs, alors que le Tween 80 n'a qu'une action inotrope négative modérée et ne détermine un ralentissement du rythme des contractions qu'à dose élevée. Le Tween 80 n'a aucune action sur le tonus du ventricule.

Le ventricule de Rana temporaria réagit à l'action toxique des 2 Tweens étudiés par une diminution de l'amplitude des contractions ventriculaires ; le ralentissement du rythme n'intervient que tardivement. Le tonus ne semble pas être affecté. Le ventricule de Rana temporaria est plus sensible à l'action toxique des Tween 60 et Tween 80 que le ventricule d'Helix aspersa.

CHAPITRE II

ÉTUDE SUR LES MUSCLES LISSES

INTESTIN ISOLÉ

A. — Techniques

Nos expériences ont été réalisées dans une cuve à organes isolés, à double paroi, de 50 ml de capacité. Une circulation d'eau chaude dans la double paroi de la cuve permet de maintenir le liquide de survie, contenu dans la cuve, à une température constante de 37°.

Comme liquide de survie, nous avons employé la solution de Tyrode glucosée et oxygénée.

Sitôt les animaux tués par saignée, on prélève les intestins et on les conserve à 37° dans la solution de Tyrode oxygénée. Un fragment d'intestin d'environ 20 mm de long est attaché, par un extrémité, à un tube creux recourbé qui le maintient au fond de la cuve. Le tube sert en même temps à faire passer bulle à bulle un courant d'air qui oxygène le liquide. La résultante des mouvements du fragment d'intestin est transmise par un fil de soie à un levier très léger. Celui-ci doit être équilibré avec de la pâte à modeler de façon à ce que le muscle soit maintenu modérément étiré. On a soin d'éviter d'appliquer une force de traction trop grande qui risquerait d'empêcher l'organe d'atteindre et de garder son tonus.

B. — Résultats expérimentaux

Jéjunum de Lapin

— Tween 60

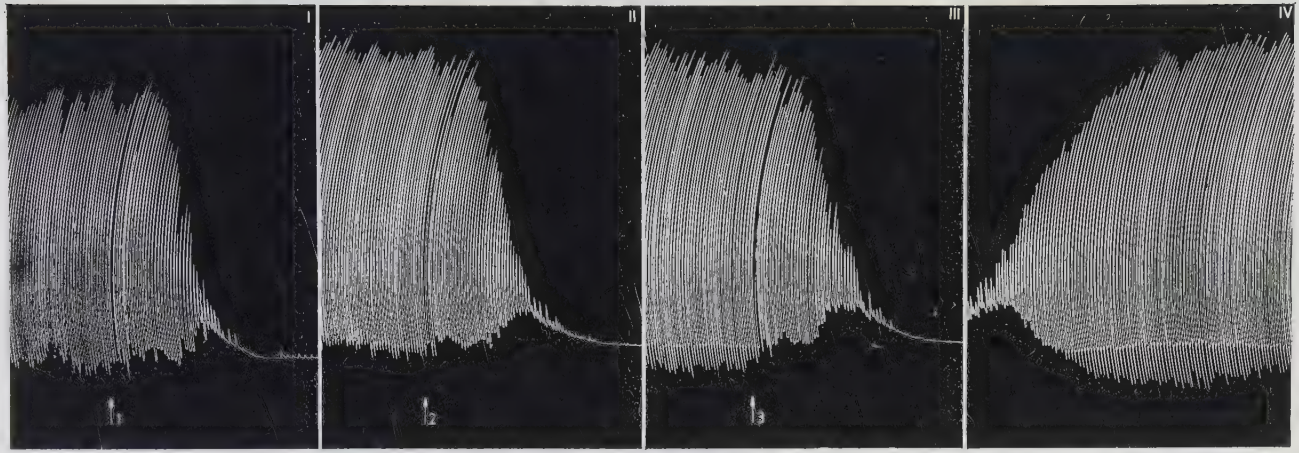
Le Tween 60 est spasmolytique. Il est actif, aussi bien sur les contractions normales du jéjunum de lapin que sur les spasmes provoqués par le chlorure de baryum ou l'histamine.

Sur les contractions normales du jéjunum de lapin, le Tween 60, à partir de la concentration de 1.10^{-5} g par ml, commence à manifester ses effets : atténuation de l'amplitude et relâchement du tonus. Mais, à cette

GRAPHIQUE N° 6

TWEEN 60

Jéjunum isolé de lapin n° 62



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : 2e addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60, 25 minutes après ↑ 1.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : 3e addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60, 20 minutes après ↑ 2.
Entre III et IV : Lavage.
En IV : Récupétation.

concentration l'action du Tween 60 est faible et inconstante. Les mêmes effets s'observent, plus régulièrement, à la concentration de 1.10^{-4} g par ml.

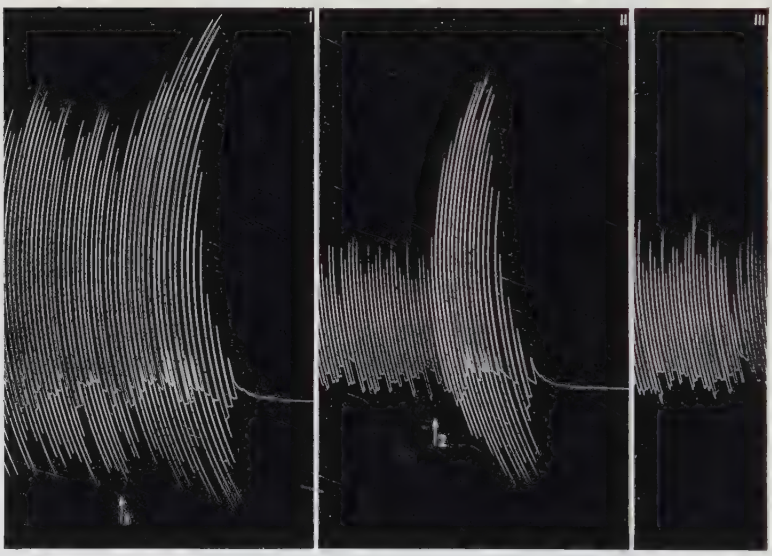
A la dose de 1.10^{-3} g par ml, le Tween 60 provoque l'arrêt presque immédiat des contractions. Il y a relâchement du tonus. Mais, après lavage, le jéjunum récupère et reprend son rythme initial (graphique n° 6).

A 1.10^{-2} g par ml, l'action déprimante du Tween 60 est précédée d'une stimulation de l'amplitude des contractions. Puis les contractions s'arrêtent, le tonus se relâche. Le lavage permet la reprise des contractions mais ces dernières sont de faible amplitude et leur rythme est irrégulier. L'action antispasmodique du Tween 60 apparaît plus nette sur un intestin récupéré, ayant déjà subi un traitement antérieur au Tween 60 (graphique n° 7).

GRAPHIQUE N° 7

TWEEN 60

Jéjunum de lapin n° 322



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : 2e addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60, 27 minutes après le lavage.
Entre II et III : Lavage.
En III : 12 minutes après lavage.

Le Tween 60 déprime et contrecarre les spasmes déterminés par le chlorure de baryum sur le jéjunum de lapin. A la concentration de 1.10^{-3} g par ml, le Tween 60 réduit d'un tiers le spasme provoqué par 1.10^{-4} g par ml du Cl_2 Ba.

Le Tween 60 ne semble pas avoir une action apparente sur l'effet contracturant de l'acétylcholine. En effet, à la dose de 1.10^{-3} g par ml, dose qui inhibe les contractions naturelles du jéjunum de lapin, le Tween 60 n'a aucun effet sur le spasme produit par 2.10^{-6} g par ml d'acétycholine.

Par contre, à la même dose de 1.10^{-3} g par ml, le Tween 60 inhibe complètement le spasme produit par 2.10^{-6} g par ml d'histamine.

— Tween 80

Vis-à-vis du jéjunum isolé de lapin, le Tween 80 manifeste une action presque identique à celle du Tween 60, tant sur les contractions naturelles du jéjunum que sur les spasmes induits par le Cl_2 Ba ou l'histamine. Toutefois, le Tween 80 semble plus toxique, car son action se manifeste déjà à la concentration de 1.10^{-6} g par ml, alors qu'à 1.10^{-5} g par ml l'action du Tween 60 est faible et inconstante.

De même que le Tween 60, le Tween 80 déprime l'action spasmodique du Cl_2 Ba (1.10^{-4} g par ml) à la concentration de 1.10^{-3} g par ml et ne semble pas avoir une action apparente sur l'effet de l'acétylcholine. Il lyse l'action de l'histamine à partir de la concentration de 1.10^{-3} g par ml.

Iléon de Cobaye

— Tween 60

Le Tween 60 déprime les contractions naturelles de l'iléon de cobaye et en relâche le tonus.

L'action spasmodique du Cl_2 Ba (1.10^{-5} g par ml) est atténuée par 1.10^{-3} g par ml de Tween 60. Celle de l'acétylcholine est moins sensible au Tween 60 : à 1.10^{-3} celui-ci déprime l'action de l'acétylcholine (graphique n° 8), mais cet effet n'est pas constant (graphique n° 9). Alors qu'à 1.10^{-2} g par ml, le Tween 60 déprime fortement aussi bien l'action du Cl_2 Ba que celle de l'acétylcholine (graphique n° 10).

A la dose de 1.10^{-4} g par ml, le Tween 60 atténue légèrement les contractions provoquées par 1.10^{-6} g par ml d'histamine (graphique n° 11) ; à 2.10^{-4} g par ml de Tween 60, le spasme histaminique est réduit de moitié (graphique n° 12).

L'action spasmolytique et le relâchement de tonus de l'iléon de cobaye ne sont contrecarrés ni par la yohimbine (5.10^{-6} g par ml), ni par l'ésérine (2.10^{-8} g par ml), ni par l'addition successive de yohimbine et d'ésérine.

— Tween 80

L'action du Tween 80 sur l'iléon de cobaye ressemble à tout point de vue à celle du Tween 60 : action déprimante sur le tonus de l'iléon normal, action antagoniste de l'effet spasmodique du Cl_2 Ba (graphique n° 13), de l'histamine (graphique n° 14) et de l'acétylcholine (graphiques n^{os} 15 et 16).

GRAPHIQUE N° 8

TWEEN 60

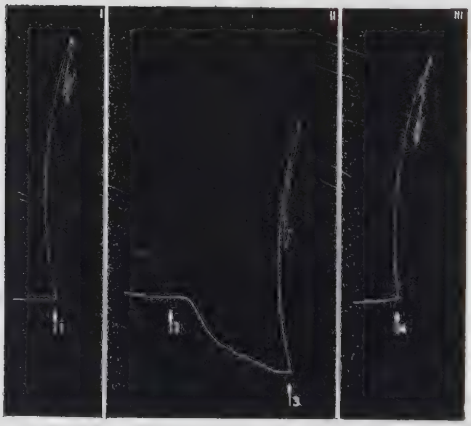
Iléon de cobaye n° 378

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 9

TWEEN 60

Iléon de cobaye n° 370

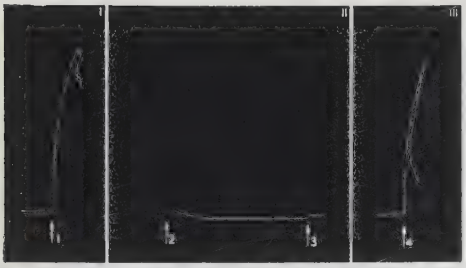


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

Graphique n° 10

TWEEN 60

Iléon de cobaye n° 365



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

Graphique n° 11

TWEEN 60

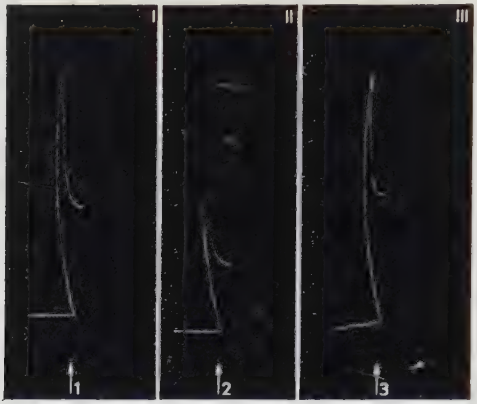
Iléon de cobaye n° 129

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage. Addition de 1.10^{-4} g/ml de Tween 60.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.

GRAPHIQUE N° 12

TWEEN 60

Iléon de cobaye n° 127



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
Addition de 2.10^{-4} g/ml de Tween 60.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.

GRAPHIQUE N° 13

TWEEN 80

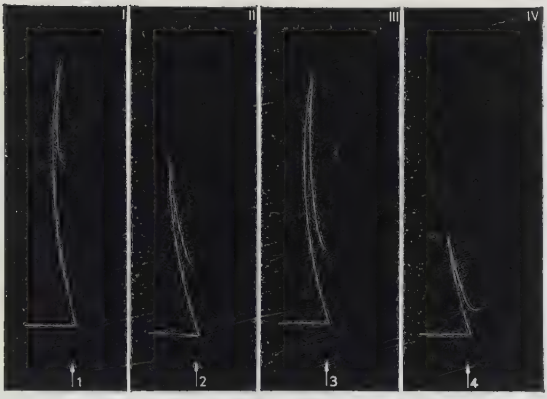
Iléon de cobaye n° 15

En I : Enregistrement contrôle.
Entre I et II : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
En II, ↑ : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
Entre II et III : Lavage.
Entre III et IV : 7 minutes.

Graphique n° 14

TWEEN 80

Iléon de cobaye n° 109

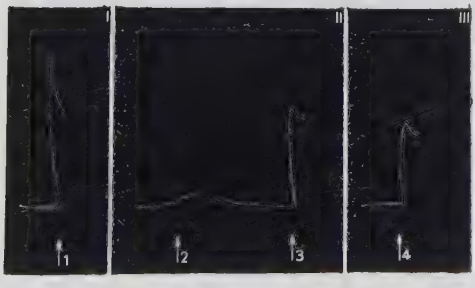


En I, ↑ 1 : Addition de 5.10^{-7} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Addition de 5.10^{-7} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 5.10^{-7} g/ml d'histamine.
Entre III et IV : Lavage.
2e addition de 2.10^{-3} g/ml de Tween 80.
En IV, ↑ 4 : Addition de 5.10^{-7} g/ml d'histamine.

Graphique n° 15

TWEEN 80

Iléon de cobaye n° 377

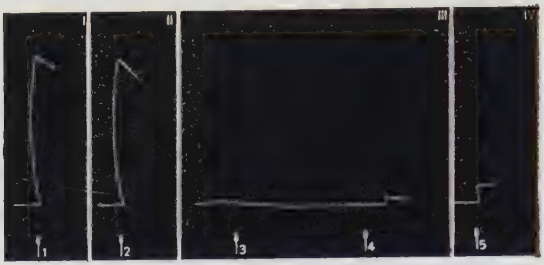


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 5.10^{-4} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 16

TWEEN 80

Iléon de cobaye n° 380



En I, ↑ 1 et en II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II, II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 80.
↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre III et IV : Lavage.
En IV, ↑ 5 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

Son action spasmolytique n'est empêchée non plus, ni par la yohimbine, ni par l'ésérine.

Duodénum de Cobaye

— Tween 60

Le Tween 60 commence à manifester ses actions sur les spasmes provoqués par le Cl_2 Ba (1.10^{-5} g par ml) à la concentration de 1.10^{-4} g par ml (graphique n° 17). A 1.10^{-3} g par ml, il abolit complètement l'action du Cl_2 Ba (graphique n° 18).

L'action spasmodique de l'acétylcholine (1.10^{-5} g par ml) est légèrement déprimée par 1.10^{-4} g par ml, fortement déprimée par 1.10^{-3} g par ml (graphique n° 19) et complètement abolie par 5.10^{-3} g par ml de de Tween 60 (graphique n° 20). Au niveau du duodénum de cobaye, l'action antihistaminique du Tween 60 se manifeste à 2.10^{-3} g par ml (graphique n° 21).

— Tween 80

A 1.10^{-4} g par ml, l'action antagoniste du Tween 80 vis-à-vis du Cl_2 Ba (1.10^{-5} g par ml) est manifeste (graphique n° 22). A 1.10^{-3} g par ml, le Tween 80 abolit complètement l'action du Cl_2 Ba (graphique n° 23).

Le Tween 80 déprime l'action spasmodique de l'acétylcholine déjà à 1.10^{-4} g par ml. Mais à cette dose, son action est inconstante. A 1.10^{-3} g

Graphique n° 17

TWEEN 60

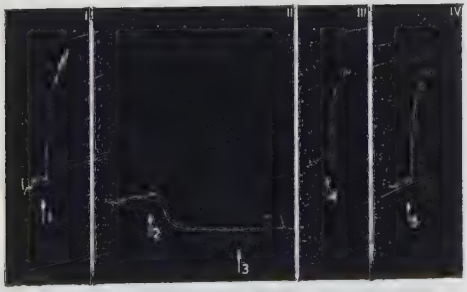
Duodénum de cobaye n° 26 bis

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-4} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre III et IV : Lavage.
En IV, ↑ 5 : 2e addition de 1.10^{-4} g/ml de Tween 60.
↑ 6 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre IV et V : Lavage.
En V, ↑ 7 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.

Graphique n° 18

TWEEN 60

Duodénum de cobaye n° 27



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre III et IV : Lavage.
En IV, ↑ 5 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.

Graphique n° 19

TWEEN 60

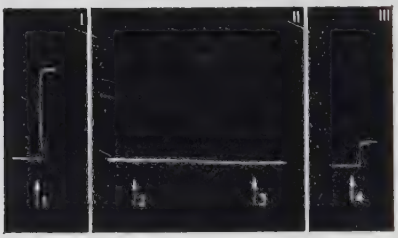
Duodénum de cobaye n° 89

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

Graphique n° 20

TWEEN 60

Duodénum de cobaye n° 92

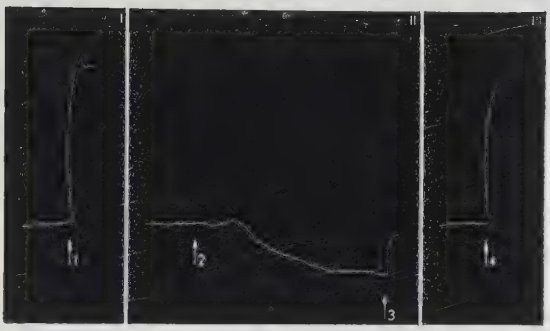


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 5.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 21

TWEEN 60

Duodénum de cobaye n° 95 bis

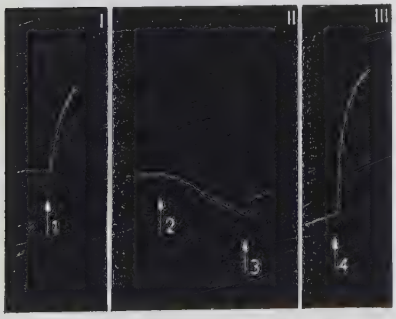


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 2.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.

GRAPHIQUE N° 22

TWEEN 80

Duodénum de cobaye n° 18

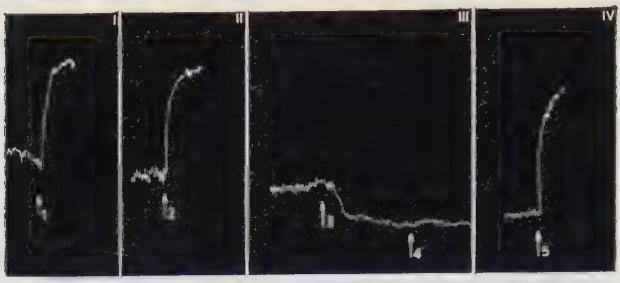


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-4} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.

GRAPHIQUE N° 23

TWEEN 80

Duodénum de cobaye n° 24

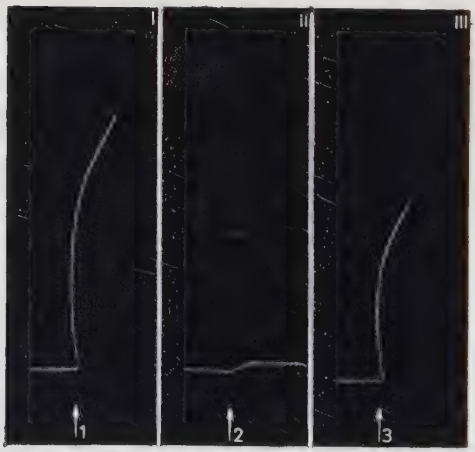


En I, ↑ 1 *et en II*, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II, II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.
Entre III et IV : Lavage.
En IV, ↑ 5 : Addition de 1.10^{-5} g/ml de Cl_2Ba.

GRAPHIQUE N° 24

TWEEN 80

Duodénum de cobaye n° 39



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'acétylcholine, 4 minutes après l'addition de Tween 80.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'acétylcholine.

par ml, par contre, l'action du Tween 80 est plus régulière et plus forte (graphique n° 24).

Il en est de même pour l'antagonisme Tween 80 et histamine (graphique n° 25).

Graphique n° 25

TWEEN 80

Duodénum de cobaye n° 99

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-6} g/ml d'histamine.

Duodénum de Rat

— Tween 60

Le Tween 60 a peu d'influence sur l'activité spasmodique du Cl_2Ba et de l'acétylcholine. En effet, à 1.10^{-3} g par ml le Tween 60 a une action presque nulle. Il ne commence à agir qu'à partir de 1.10^{-2} g par ml (graphiques n^{os} 26, 27).

L'activité de l'histamine sur le duodénum de rat est abolie par le Tween 60 à 1.10^{-2} g par ml (graphique n° 28).

— Tween 80

Le Tween 80 réduit l'action contracturante du Cl_2Ba (2.10^{-4} g par ml) à la concentration de 1.10^{-3} g par ml (graphique n° 29).

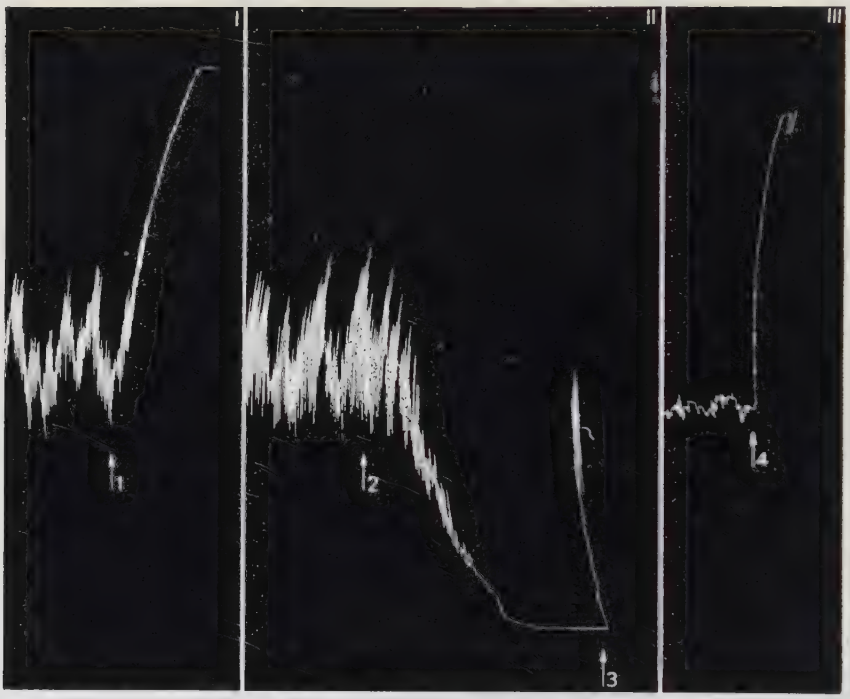
A cette même concentration de 1.10^{-3} g par ml, l'action du Tween 80 sur les contractions du duodénum de rat, provoquées par l'acétylcholine (1.10^{-5} g par ml), est faible (graphique n° 30). Elle est forte à la concentration de 1.10^{-2} g par ml (graphique n° 31).

A 1.10^{-3} g par ml, par contre, le Tween 80 abolit l'action de l'histamine (graphique n° 32).

GRAPHIQUE N° 26

TWEEN 60

Duodénum de rat n° 66

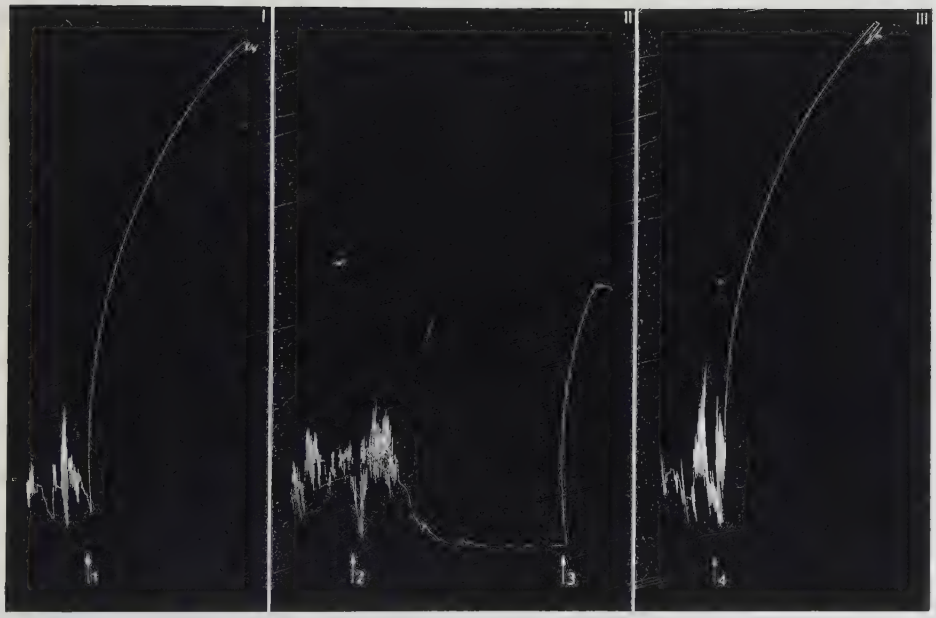


En I, ↑ 1 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.

Graphique n° 27

TWEEN 60

Duodénum de rat n° 63

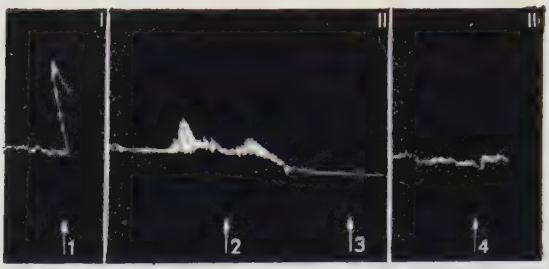


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 28

TWEEN 60

Duodénum de rat n° 53 bis

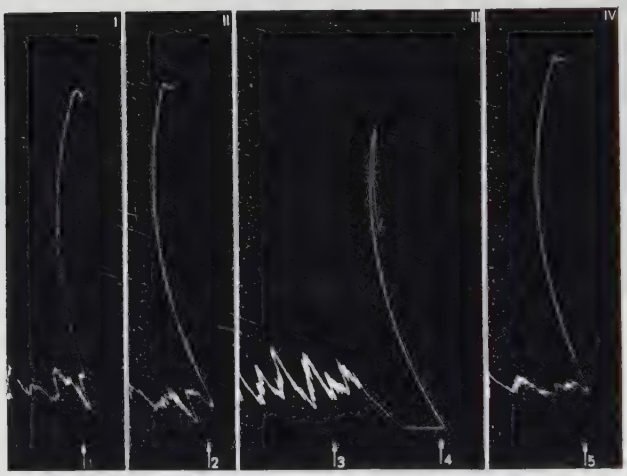


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-4} g/ml d'histamine.

GRAPHIQUE N° 29

TWEEN 80

Duodénum de rat n° 70

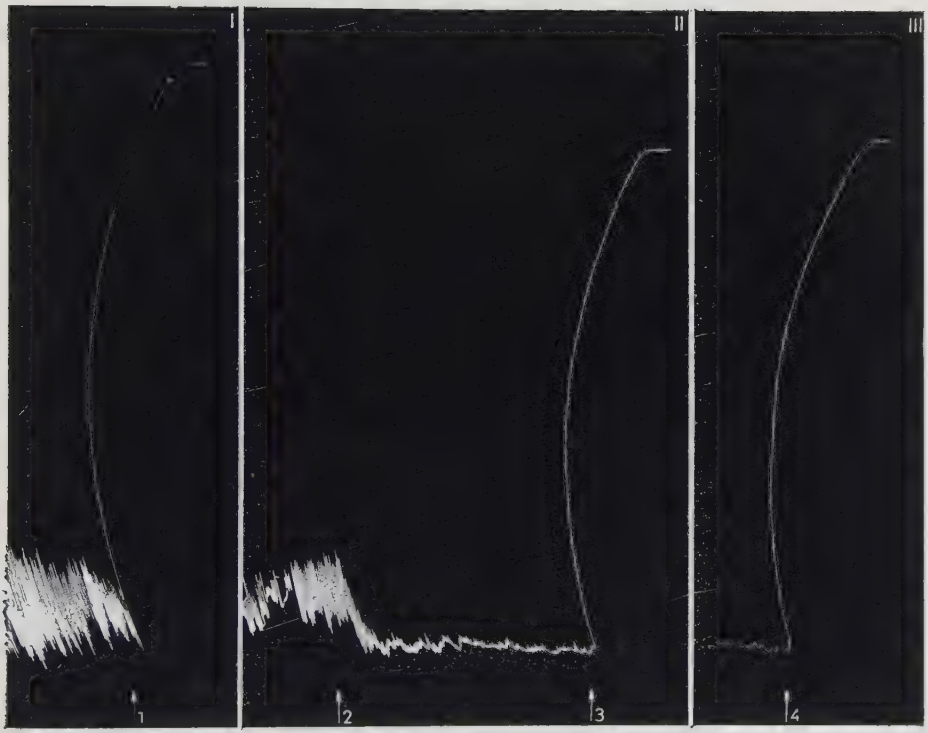


En I, ↑ 1 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 3 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 4 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.
Entre III et IV : Lavage.
En IV, ↑ 5 : Addition de 2.10^{-4} g/ml de Cl_2Ba.

GRAPHIQUE N° 30

TWEEN 80

Duodénum de rat n° 58



En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-5} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 31

TWEEN 80

Duodénum de rat n° 60

En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-3} g/ml d'acétylcholine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 1.10^{-3} g/ml d'acétylcholine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 1.10^{-3} g/ml d'acétylcholine.

GRAPHIQUE N° 32

TWEEN 80

Duodénum de rat n° 76 bis

En I, ↑ 1 : Addition de 2.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre I et II : Lavage.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de 2.10^{-4} g/ml d'histamine.
Entre II et III : Lavage.
En III, ↑ 4 : Addition de 2.10^{-4} g/ml d'histamine.

C. — Discussion

A l'égard des muscles lisses des intestins isolés, le Tween 60 et le Tween 80 sont spasmolytiques : ils agissent aussi bien sur les contractions spontanées et le tonus des intestins que sur des spasmes provoqués par les agents pharmacodynamiques. Le Tween 80 est plus actif que le Tween 60.

Le jéjunum isolé de lapin est très sensible à l'action des deux Tweens ; il réagit à la concentration de 1.10^{-5} g/ml de Tween 80 et 1.10^{-5} g/ml de Tween 60.

L'action antihistaminique et spasmolytique musculotrope des deux Tweens s'observe, tant sur le jéjunum de lapin que sur l'iléon de cobaye, le duodénum de cobaye et le duodénum de rat ; le Tween 80 se montre toujours plus actif que le Tween 60. Par contre, l'action anti-acétylcholinique des Tween 60 et Tween 80 est faible. Elle s'observe, pour une forte dose, sur l'iléon de cobaye, le duodénum de cobaye et le duodénum de rat, mais elle est indécelable sur le jéjunum de lapin.

UTÉRUS ISOLÉ

A. — Techniques

Nous nous sommes adressés à des cornes utérines de rates. Nous avons utilisé la corne utérine, seule, à l'exclusion de la trompe et de l'ovaire, à l'exemple de Lévy (1930), Smith et Mac Closky (1924) et Penau et Simonnet (1925).

Les cornes utérines sont maintenues en survie dans les cuves à organes isolés décrites précédemment.

Nous nous sommes servie d'une part, des cornes utérines de rates adultes pubères qui présentent des contractions spontanées pour étudier l'action spasmolytique utérine des Tweens 60 et 80 et d'autre part, des cornes utérines de rates vierges qui avaient été tenues à l'écart, dès la naissance, de la vue et de l'odeur des mâles. Ces cornes utérines, maintenues en survie dans le Tyrode appauvri en calcium, ne présentant aucune activité musculaire utérine, nous ont permis d'étudier l'antagonisme des Tweens avec l'activité ocytocique des extraits hypophysaires étalons.

B. — Résultats expérimentaux

— Tween 60

Le Tween 60 déprime les contractions spontanées et relâche le tonus des cornes utérines de rate pubère. Il est efficace à la concentration de 5.10^{-4} g par ml ; à cette dose, il y a relâchement du tonus mais les contractions de la corne utérine sont simplement atténuées (graphique n° 33).

A 2.10^{-3} g par ml, l'action du Tween 60 est spectaculaire : dès son addition dans le Tyrode de survie, il relâche le tonus et abolit les contractions de la corne utérine. Après lavage, l'utérus reprend son activité normale (graphique n° 34).

Après la dose de 1.10^{-2} g par ml et après lavage, l'utérus reprend son tonus normal mais les contractions sont irrégulières (graphique n° 35).

Le Tween 60 lyse aussi les spasmes utérins, provoqués par l'extrait post-hypophysaire (12,5 m UI pour 100 ml) sur la corne utérine de rate vierge. Le graphique n° 36 nous donne un exemple convainquant.

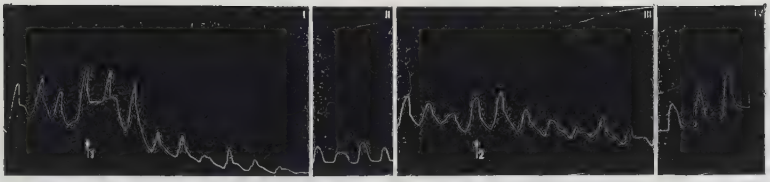
— Tween 80

Le Tween 80 semble relativement moins actif que le Tween 60, tant sur les spasmes spontanés de la corne utérine des rates pubères, que sur les spasmes provoqués par l'extrait hypophysaire chez l'utérus des rates vierges. En effet, il a fallu plusieurs additions de 1.10^{-3} g par ml de

GRAPHIQUE N° 33

TWEEN 60

Utérus de rate non vierge n° 71 bis

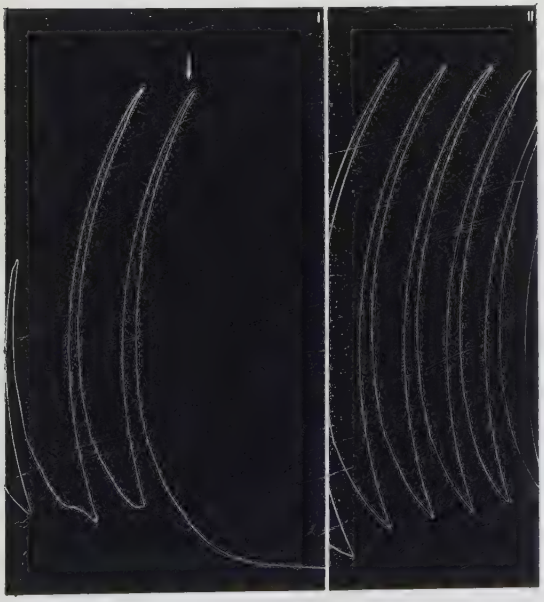


En I, ↑ 1 : Addition de 5.10^{-4} g/ml de Tween 60.
En II : 20 minutes après l'addition de Tween 60.
En III, ↑ 2 : 2e addition de 5.10^{-4} g/ml de Tween 60, 40 minutes après la première addition de Tween 60.
En IV : 15 minutes après la deuxième addition de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 34

TWEEN 60

Utérus de rate non vierge n° 79

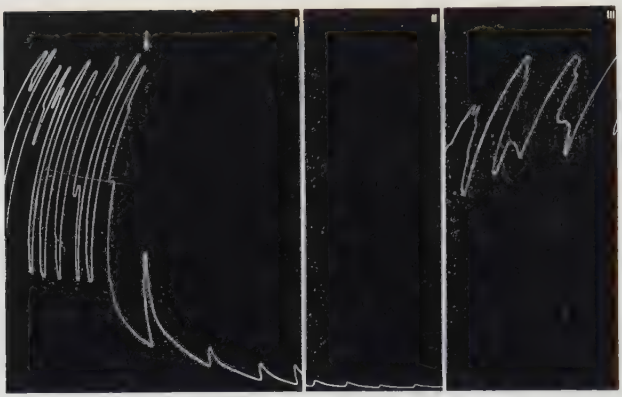


En I, ↑ : Addition de 2.10^{-3} g/ml de Tween 60.
Entre I et II : Lavage.
En II : 10 minutes après le lavage.

GRAPHIQUE N° 35

TWEEN 60

Utérus de rate non vierge n° 63

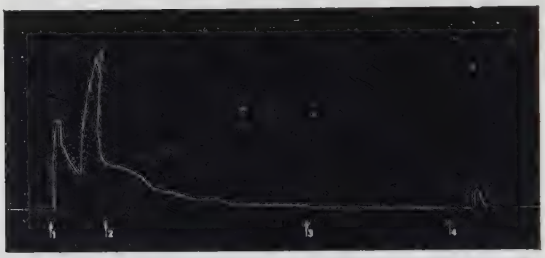


En I, ↑ : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 60.
En II : 20 minutes après l'addition de Tween 60.
Entre II et III : Lavage.
En III : 15 minutes après le lavage.

GRAPHIQUE N° 36

TWEEN 60

Utérus de rate vierge n° 48

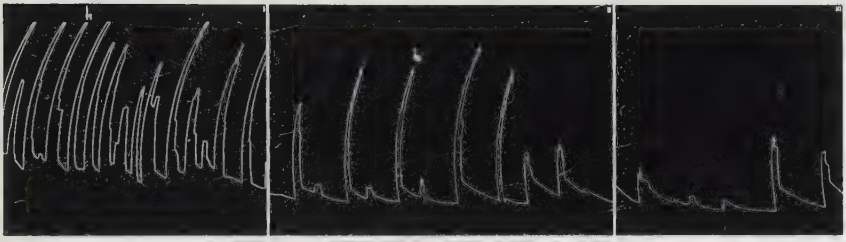


↑ 1 : Addition de $12{,}5.10^{-2}$ mUI/ml de post-hypophyse.
↑ 2 : Addition de 5.10^{-3} g/ml de Tween 60.
↑ 3, ↑ 4 : Addition de $12{,}5.10^{-2}$ mUI/ml de post-hypophyse.

Graphique n° 37

TWEEN 80

Utérus de rate non vierge n° 75

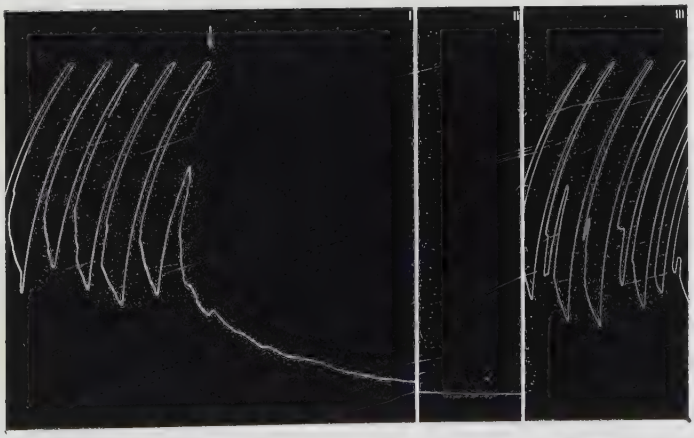


En I, ↑ 1 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Addition de 1.10^{-3} g/ml de Tween 80, 37 minutes après ↑ 1.
En III : 30 minutes après ↑ 2.

Graphique n° 38

TWEEN 80

Utérus de rate non vierge n° 66



En I, ↑ : Addition de 1.10^{-2} g/ml de Tween 80.
En II : 20 minutes après addition de Tween 80.
Entre II et III : Lavage.
En III : 30 minutes après le lavage.

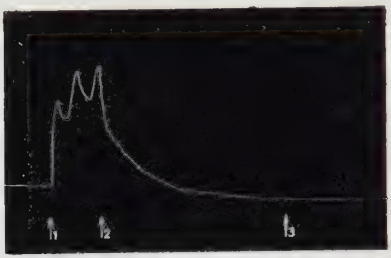
Tween 80 pour déprimer le spasme spontané des utérus (graphique n° 37). A 1.10^{-2} g par ml, le Tween 80 abolit complètement les contractions et relâche fortement le tonus de l'utérus, mais après lavage l'utérus récupère rapidement sa contractibilité et son tonus (graphique n° 38).

Le Tween 80 ne contrecarre efficacement l'action de l'extrait post-hypophysaire qu'à partir de la concentration de 5.10^{-3} g par ml (graphique n° 39).

GRAPHIQUE N° 39

TWEEN 80

Utérus de rate vierge n° 19



↑ 1 : Addition de $12{,}5.10^{-2}$ mUI/ml de post-hypophyse.
↑ 2 : Addition de 5.10^{-3} g/ml de Tween 80.
↑ 3 : Addition de $12{,}5.10^{-2}$ mUI/ml de post-hypophyse.

C. — Discussion

Vis-à-vis des cornes utérines isolées de rate, le Tween 60 et le Tween 80 se comportent comme des spasmolytiques : ils sont actifs, tant sur les spasmes spontanés des utérus des rates pubères, que sur les spasmes provoqués par l'extrait hypophysaire chez l'utérus des rates vierges. Mais le Tween 60 est beaucoup plus actif que le Tween 80 ; alors que le Tween 60 agit à partir de 5.10^{-4} g/ml, le Tween 80 n'est efficace qu'à partir des doses répétées de 1.10^{-3} g/ml.

B. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR ANIMAUX ENTIERS

Nous avons choisi le chien, animal réactif noble des laboratoires de Physiologie, pour étudier l'action des Tween 60 et Tween 80 sur l'organisme entier. A cette fin, des animaux adultes des 2 sexes et de poids moyen, variant entre 10 et 15 kg, ont été utilisés. Les deux Tweens ont été injectés à l'animal chloralosé, par voie intraveineuse dans la veine saphène, à doses uniques ou répétées et, au moyen de techniques variées (qui seront détaillées dans chaque cas), nous avons cherché à mettre en évidence les effets de chacun de ces tensio-actifs sur :

— l'appareil cardio-vasculaire et la respiration,
— le système nerveux autonome.

CHAPITRE PREMIER

ACTION SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE ET SUR LA RESPIRATION

A. — Techniques

Nos expériences ont été réalisées sur des chiens des deux sexes, de races diverses, et de poids moyen allant de 10 à 15 kg.

Les animaux, anesthésiés au chloralose (100 mg par kg), ont été immobilisés en decubitus dorsal sur la table d'opération de Brodie.

L'artère fémorale droite, d'abord mise à nu sur une longueur de 5 cm environ par incision de la peau et des tissus adjacents au moyen d'un bistouri et d'une sonde cannelée, a été ensuite ligaturée en son milieu et obturée, en amont et en aval de cette ligature, par deux pinces artérielles. On introduit alors deux canules de Franck (emplies de liquide anticoagulant : solution d'Héparine et de sulfate de Magnésie à 25 g pour 100 ml), l'une, dans le bout central au tiers supérieur et en direction du cœur, qui rend compte de la pression artérielle générale, l'autre, dans le bout périphérique au tiers inférieur et en direction de l'extrêmité de la patte, qui transmet la pression artérielle récurrente de la patte droite, image du tonus vasculaire périphérique.

Ces deux pressions ont été mesurées au manomètre à mercure. Nous avons utilisé aussi des manomètres à capsule de verre d'Anderson (Anderson et New Brunswick, 1941) qui ont sur le manomètre à mercure l'avantage d'être bien plus sensibles ; ils nous ont permis d'apprécier plus aisément le rythme cardiaque et la force contractile du cœur.

Les stylets inscripteurs des manomètres ont été ensuite disposés sur une même génératrice d'un cylindre de papier, enduit de noir de fumée, du kymographe de Brodie-Starling à double cylindre de papier.

Les modifications des mouvements respiratoires ont été appréciées par l'enregistrement de la pression endotrachéale : la trachée des animaux a été mise à nu par incision de la peau et de la gaine musculaire sous-jacente, au moyen d'un bistouri électrique. On pratique une ouverture entre deux cartilages et, dans cet orifice, on insère une valve en acier inoxydable, munie d'un écrou et d'un contre-écrou qui permettent de la fixer perpendiculairement à la paroi trachéale.

Cette valve est reliée ensuite à une capsule de Marey.

Les variations du volume du rein et de la rate ont été enregistrées respectivement par l'intermédiaire de l'oncographe de Roy et du plethysmographe de Tournade.

Les Tweens 60 et 80, en solution dans du sérum physiologique (le plus souvent à la concentration de 1 g/100 ml), ont été injectés par voie intraveineuse dans la veine saphène, à vitesse lente (5 -10 ml à la minute), en doses uniques ou répétées. Les animaux ont été utilisés soit intacts, soit bivagotomisés, soit encore atropinés, ce qui exclut dans ces deux derniers cas l'intervention du système parasympathique.

B. — Résultats expérimentaux

— Tween 60

L'expérience a été réalisée sur 12 chiens. Les résultats sont dans l'ensemble homogènes. Nous rapportons les réactions les plus typiques.

Les graphiques n° 40 et n° 41 expriment les réactions cardiovasculaires et respiratoires de chiens chloralosés, provoquées par des injections intraveineuses lentes de Tween 60. Le chien n° 382 (graphique n° 40) a eu les vagues intacts au début de l'expérience. L'injection de 5 mg/kg de Tween 60 (I, ↑ 1) détermine une chute brutale de la pression artérielle : en moins d'une minute après l'injection, la pression artérielle passe de 130-150 mm de Hg à 50 mm de Hg. La bivagotomie (I, ↑ 2) ne semble pas modifier l'action hypotensive du Tween 60. La pression remonte lentement et très légèrement : 10 minutes après l'injection de Tween 60, la pression reste encore à 60-80 mm de Hg. Remarquons une forte diminution de la différentielle et une légère accélération du rythme cardiaque, visibles sur le tracé enregistré au manomètre de verre (PAV) ; 26 minutes après l'injection de Tween 60, la pression artérielle semble retrouver son niveau initial.

La pression fémorale récurrente suit régulièrement la pression artérielle générale : on observe une forte baisse du tonus vasculaire périphérique, mais celle-ci paraît relativement moins accusée que la chute de pression artérielle générale.

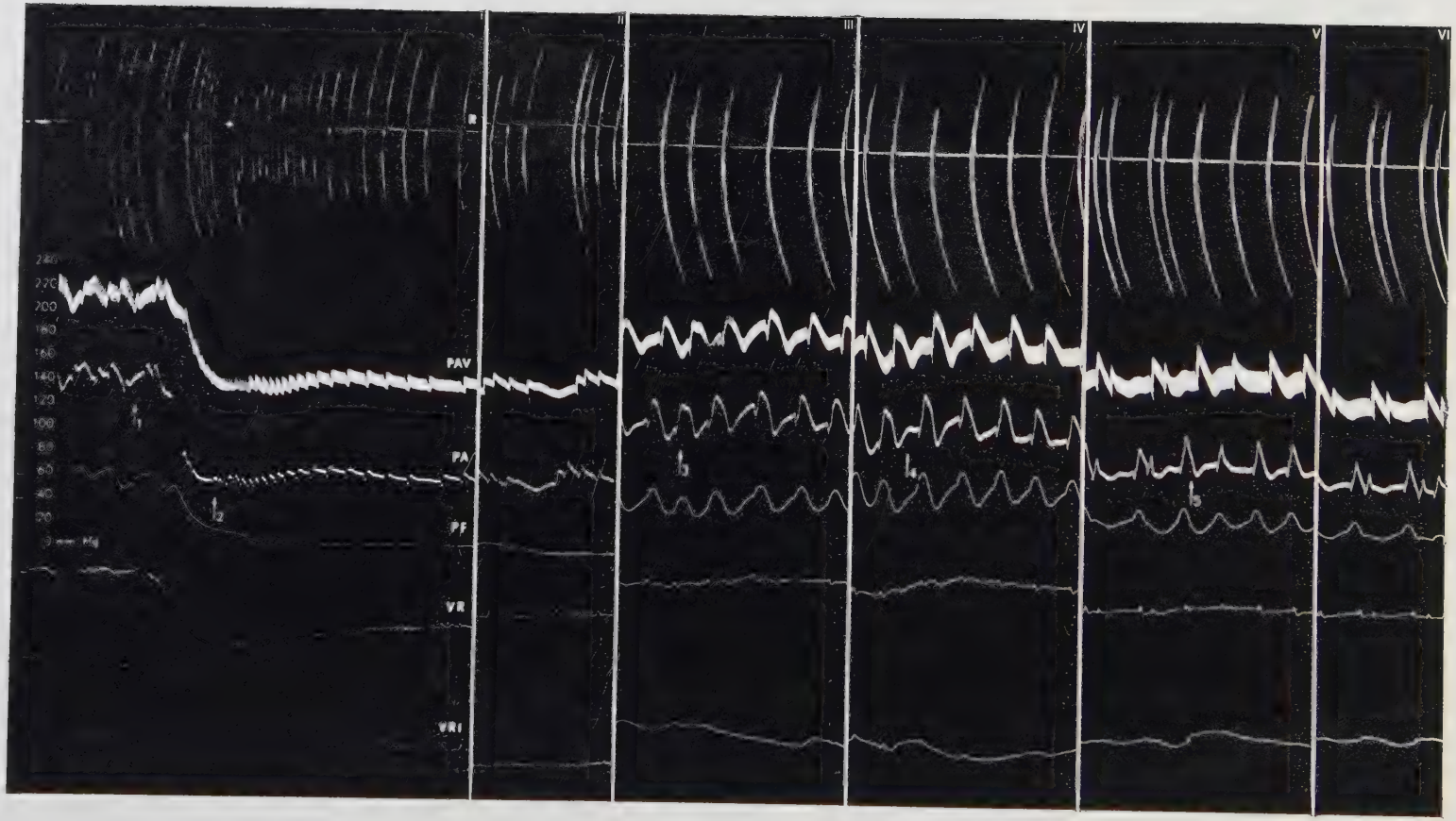
Le Tween 60, à la dose de 5 mg/kg, détermine une forte contraction du volume du rein et de la rate. Mais, alors que le rein se redilate progressivement et retrouve son volume normal en même temps que la pression artérielle générale revient à son niveau initial, la rate, elle, reste contractée pendant toute la durée de l'expérience (graphique n° 40).

En ce qui concerne la respiration, le Tween 60 déprime l'amplitude et accélère le rythme respiratoire.

Des injections ultérieures de Tween 60, même à des doses très fortes, ne semblent pas avoir l'action hypotensive nette remarquée lors de la première injection de Tween 60 (5 mg/kg en ↑ 3, 20 mg/kg en ↑ 4, et 40 mg/kg en ↑ 5 ; graphique n° 40).

GRAPHIQUE N° 40

TWEEN 60



Dans l'expérience représentée par le graphique n° 41 (chien n° 385), nous avons gardé les vagues intacts pendant toute la durée de l'expérience. Ici encore, le Tween 60, administré par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg, détermine les mêmes réactions que celles que nous avons enregistrées dans le graphique précédent, à savoir : chute de la pression artérielle générale avec diminution de la différentielle, baisse du tonus vasculaire périphérique, contraction du rein et de la rate, diminution de l'amplitude et accélération du rythme respiratoire. Une deuxième dose de Tween 60 identique à la première, c'est-à-dire de 5 mg/kg, n'a aucun effet, ni sur l'appareil cardio-vasculaire, ni sur la respiration. Par contre, à la dose de 40 mg/kg (65 min. après la première injection de 5 mg/kg de Tween 60) (IV, ↑ 3), on observe une légère baisse de la pression générale, moins marquée certes que celle déterminée par la première injection de 5 mg/kg de Tween 60, mais néanmoins sensible.

Nous avons également travaillé sur des chiens bivagotomisés et atropinés pour bien éliminer le système parasympathique (graphique n° 42). Là encore, nous avons observé les mêmes réactions.

Le Tween 60 est un hypotenseur. Son action est de longue durée, variant de 30 à 60 minutes après l'administration. Cette action hypotensive ne semble pas provenir de l'action du Tween 60 sur le centre vagal, car elle est encore observée sur des animaux bivagotomisés et atropinés. Elle ne se manifeste qu'une fois : le chien demeure insensible à des doses répétées de Tween 60. Il y a là un phénomène intéressant à signaler. Néanmoins, sur des chiens à vagues intacts on arrive à provoquer, mais seulement à des doses très fortes (8 fois plus fortes que la dose initiale), une deuxième chute de pression bien plus faible que celle observée lors de la première injection du produit.

LÉGENDE DU GRAPHIQUE N° 40

Action du Tween 60 *sur la pression artérielle et sur la respiration. Influence de la bivagotomie.*

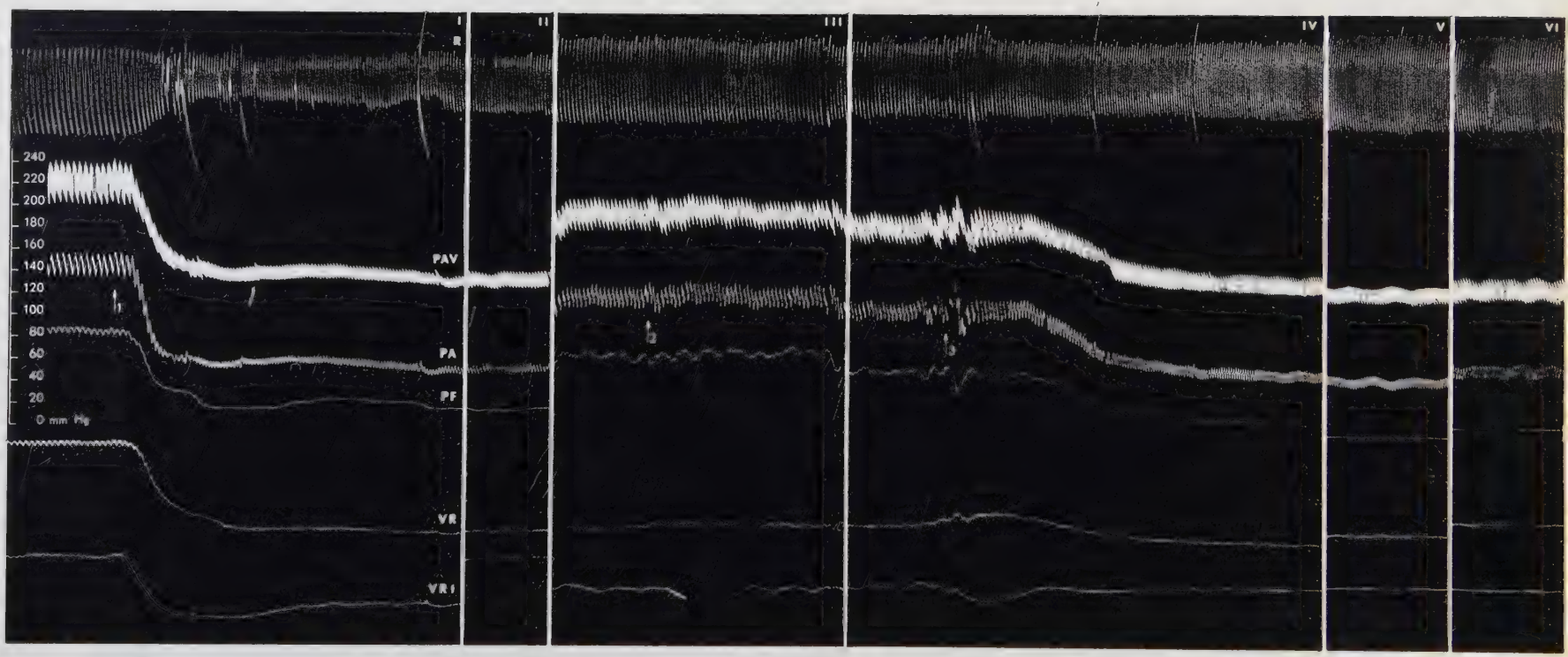
Chien n° 382, mâle, 18,30 kg. — Narcose au chloralose. Vagues intacts.

haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Volume de la rate, VRt.

I, ↑ 1 : 1e injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.
↑ 2 : Bivagotomie.
II : 11 minutes après l'injection de Tween 60.
III, ↑ 3 : 2e injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60, 26 minutes après la 1re injection de Tween 60.
IV, ↑ 4 : 3e injection lente dans la veine saphène de 20 mg/kg de Tween 60, 46 minutes après la 1re injection de Tween 60.
V, ↑ 5 : 4e injection lente dans la veine saphène de 40 mg/kg de Tween 60, 66 minutes après la 1re injection de Tween 60.
VI : 10 minutes après la dernière injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 41

TWEEN 60



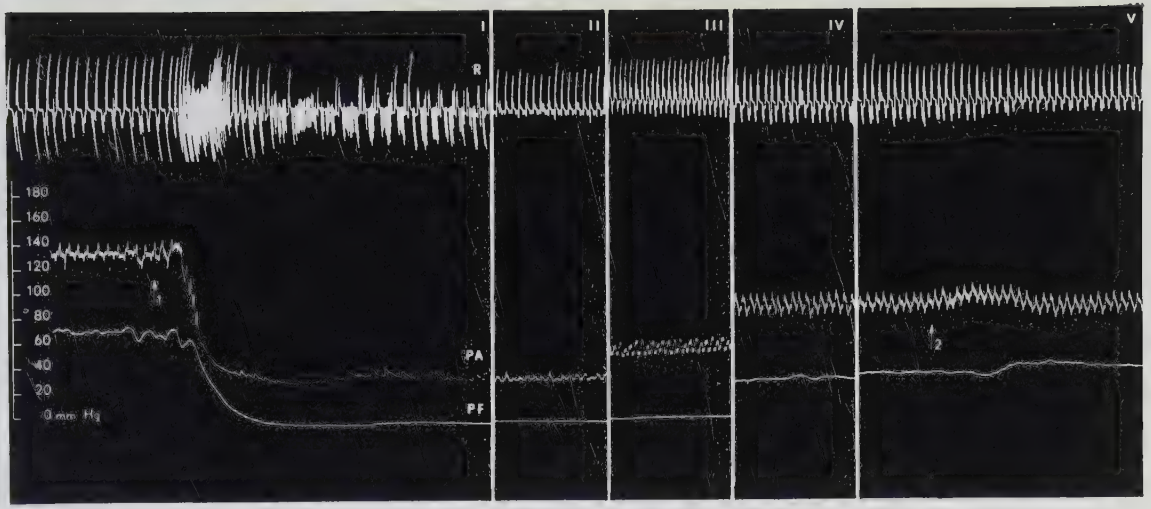
Action du Tween 60 *sur la pression artérielle et la respiration.* Chien n° 385, femelle, 18,20 kg. — Narcose au chloralose. Vagues intacts.

De haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Volume de la rate, VRt.

En I, ↑ 1 : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.
En II : 10 minutes après l'injection de Tween 60 dans la veine saphène.
En III, ↑ 2 : 2e injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60, 40 minutes après la 1re injection de Tween 60.
En IV, ↑ 3 : 3e injection lente dans la veine saphène de 40 mg/kg de Tween 60, 65 minutes après la 1re injection de Tween 60.
En V : 37 minutes après la troisième injection de Tween 60.
En VI : 61 minutes après la troisième injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 42

TWEEN 60



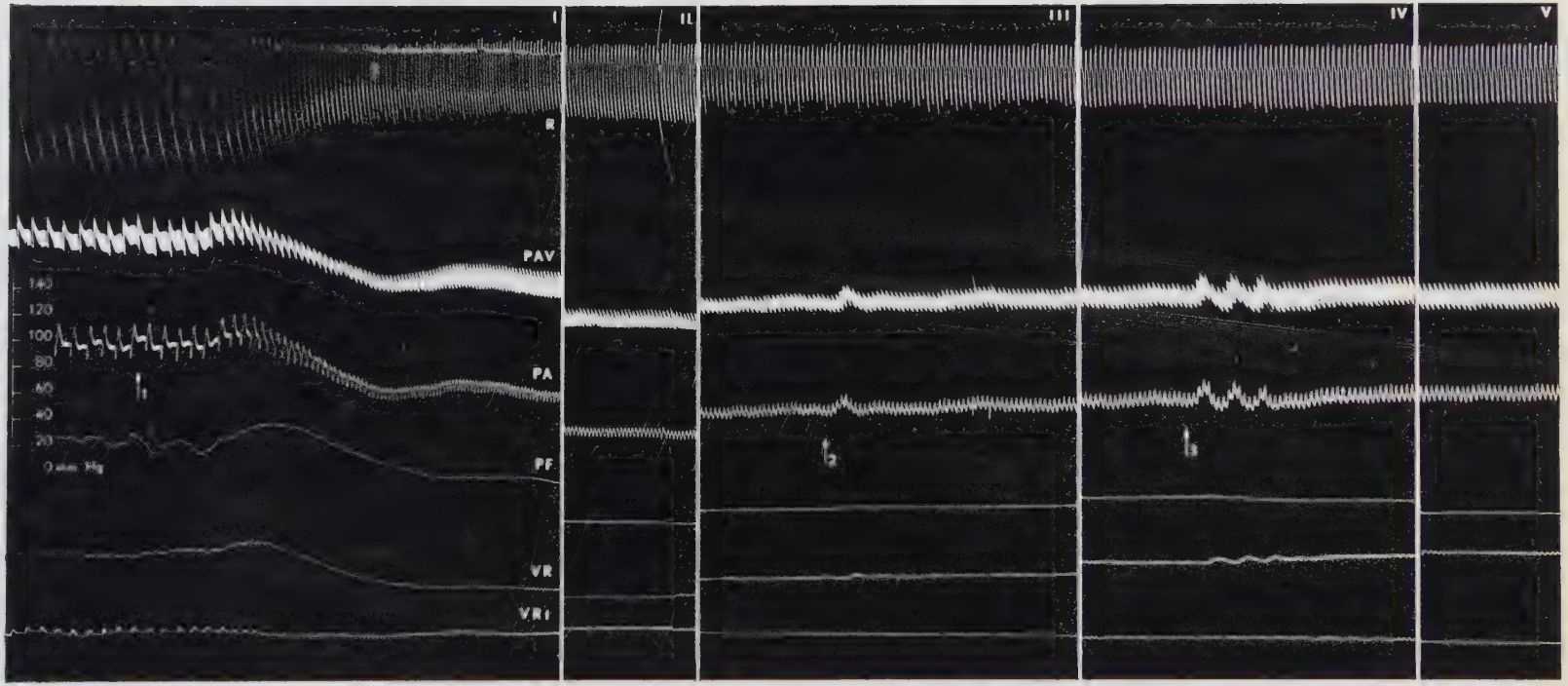
Action du Tween 60 sur la pression artérielle et sur la respiration après bivagotomie et atropinisation.
Chien n° 126, mâle, 20,20 kg. — Narcose au Chloralose. Bivagotomie. Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection lente dans la veine saphène de 1 mg/kg de Tween 60.
En II : 19 minutes après l'injection de Tween 60.
En III : 24 minutes après l'injection de Tween 60.
En IV : 50 minutes après l'injection de Tween 60.
En V, ↑ 2 : 2e injection lente dans la veine saphène de 1 mg/kg de Tween 60, 60 minutes après la 1re injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 43

TWEEN 80



Action du Tween 80 sur la pression artérielle et la respiration. Chien n° 386, femelle, 15,8 kg. Narcose au Chloralose. Vagues intacts.

De haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Volume de la rate, VRt.

En I, ↑ 1 : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.
En II : 12 minutes après l'injection de Tween 80.
En III, ↑ 2 : 2e injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80, 40 minutes après la 1re injection de Tween 80.
En IV, ↑ 3 : 3e injection lente dans la veine saphène de 40 mg/kg de Tween 80, 60 minutes après la 1re injection de Tween 80.
En V : 39 minutes après la 3e injection de Tween 80.

— Tween 80

Les essais ont porté sur 18 chiens. Les résultats sont bien groupés ; ceux rapportés ci-dessous ont été choisis comme particulièrement caractéristiques.

Ainsi que nous le montre le graphique n° 43 (chien n° 386), le Tween 80, à la dose de 10 mg/kg, détermine une hypotension qui est précédée d'une légère hausse de pression de courte durée. La chute de pression est lente, progressive et de longue durée : même quarante minutes après la première injection intraveineuse de Tween 80, la pression artérielle ne retrouve pas son niveau normal. Cette chute de pression est accompagnée d'une réduction de la différentielle et d'une très légère accélération du rythme cardiaque. On observe également une baisse du tonus musculaire périphérique et une contraction du rein et de la rate.

A la suite d'une injection de 10 mg/kg de Tween 80, la respiration voit son amplitude déprimée et son rythme accéléré.

Des injections répétées, après la première injection de Tween 80, demeurent inefficaces sur la pression artérielle générale (graphique n° 43, III, ↑ 2, IV, ↑ 3) et n'entraînent aucune réaction cardio-vasculaire et respiratoire.

Sur le graphique n° 44 (chien n° 107), pour la même dose de Tween 80 (10 mg/kg), nous obtenons encore une hausse de pression primaire mais celle-ci est suivie d'une chute plus rapide de la pression artérielle. De telles réponses à l'administration de Tween 80 ne sont observées que dans 5 cas sur 18 expériences réalisées.

Si nous n'observons pas ici de réduction de l'amplitude respiratoire, par contre l'accélération du rythme respiratoire est beaucoup plus accentuée que dans le cas précédent. Remarquons que la dépression de l'amplitude respiratoire, provoquée par le Tween 80 et représentée dans le graphique n° 43, ne s'observe que dans 3 cas sur 18.

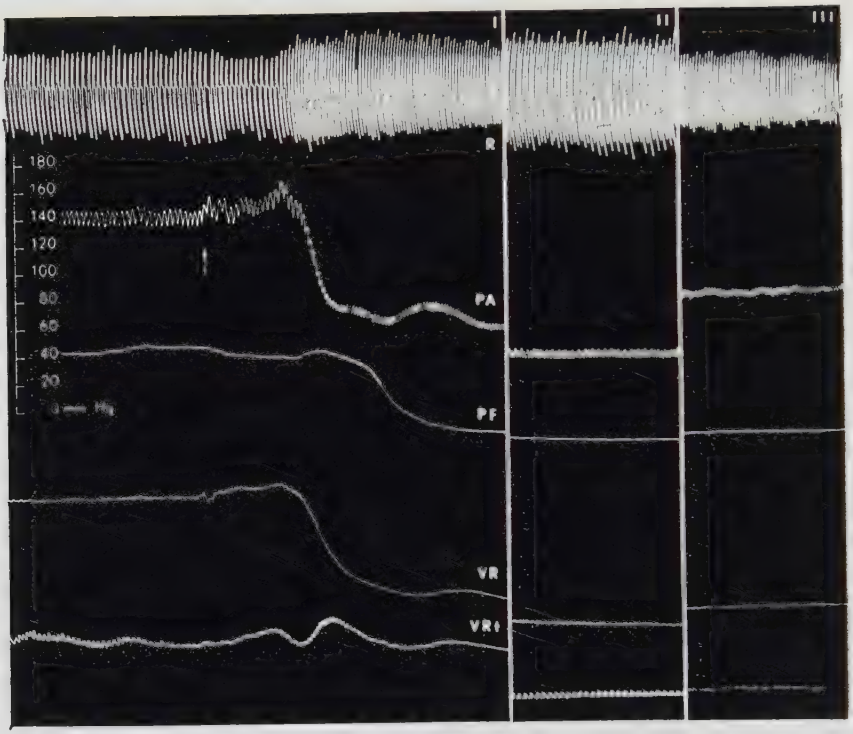
Chez le chien n° 107 (graphique n° 44) nous notons une baisse de tonus vasculaire périphérique et des contractions du rein et de la rate analogues à celles observées chez le chien n° 386. L'état d'hypotension provoqué par le Tween 80 est de très longue durée : 68 minutes après l'injection, la pression artérielle est encore à 90 mm de Hg, alors que la pression initiale de l'animal avant l'expérience était de 140 mm de Hg.

Le Tween 80 est un hypotenseur dont l'action est progressive et durable. Son effet accélérateur du rythme respiratoire est certain, la réduction de l'amplitude respiratoire qu'il entraîne est par contre variable.

Comme nous l'avons déjà remarqué pour le Tween 60, les animaux traités par le Tween 80 restent réfractaires à toute administration ultérieure de ce tensio-actif : ils ne manifestent aucune réaction, tant au point de vue cardio-vasculaire qu'au point de vue respiratoire.

GRAPHIQUE N° 44

TWEEN 80



Action du Tween 80 *sur la pression artérielle et la respiration après bivagotomie et atropinisation.*

Chien n° 107, femelle, 10,4 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie. Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Volume de la rate, VRt.

En I, ↑ : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.
En II : 15 minutes après l'injection de Tween 80.
En III : 68 minutes après l'injection de Tween 80.

C. — Discussion

Sur des chiens anesthésiés au chloralose, le Tween 60 et le Tween 80 sont hypotenseurs ; le Tween 60 est plus actif que le Tween 80. Mais, alors que l'action du Tween 60 est immédiate et de durée relativement courte, celle du Tween 80 est progressive et durable et elle est précédée d'une légère hausse fugace de la pression artérielle.

L'action hypotensive des deux Tweens s'observe encore après bivagotomie et atropinisation.

En ce qui concerne la respiration, les deux Tweens en accélèrent le rythme ; par contre, la réduction de l'amplitude respiratoire n'est régulièrement observée qu'avec le Tween 60.

Les animaux traités par les Tween 60 et Tween 80 restent réfractaires à toute administration ultérieure de Tween : ils ne manifestent aucune réaction, tant au point de vue cardio-vasculaire qu'au point de vue respiratoire.

CHAPITRE II

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

A. — Techniques

Dans le présent chapitre, nous nous proposons d'étudier l'action du Tween 60 et du Tween 80 sur la régulation neurovégétative de la pression artérielle.

Nous avons adopté la technique préconisée par Pham-Huu-Chanh (1963, *b*) pour rechercher les effets de ces 2 tensio-actifs sur :

— les activités des barorécepteurs sinocarotidiens ;

— les réponses cardio-vasculaires à l'excitation des bouts céphalique et cardiaque du vague ;

— la sensibilité organique aux médiateurs chimiques (adrénaline, noradrénaline, acétylcholine) ;

— les effets de la nicotine.

Nous avons en outre examiné les modifications des réponses hypotensives à l'histamine, déterminées par ces 2 surfactifs.

Nos expériences ont été réalisées sur des chiens anesthésiés au chloralose et bivagotomisés, sauf pour les tests à la nicotine où les animaux ont conservé les vagues intacts. La respiration, la pression artérielle générale et la pression fémorale récurrente ont été enregistrées selon la méthode déjà mentionnée précédemment.

Les Tweens 60 et 80, en solution dans le sérum physiologique à la concentration de 1 g pour 100 ml, ont été administrés à vitesse lente (5 à 10 ml par minute) dans la veine saphène, en injections uniques ou répétées.

Chaque test a été effectué avant, puis après l'administration des produits étudiés : ce qui a permis, dans un premier temps, d'observer la réactivité spécifique de l'animal et la fidélité de ses réponses, puis, d'étudier la variation de cette réactivité sous l'action du Tween 60 et du Tween 80.

Les tests sont suffisamment espacés pour éviter tout phénomène de tachyphyllaxie : nous avons choisi 30 minutes comme intervalle entre 2 injections successives de nicotine et 10 à 15 minutes pour les autres tests.

L'exploration des activités des barorécepteurs se fait par la mesure de l'hypertension réflexe, provoquée par l'occlusion simultanée des 2 carotides communes (Heymans et ses collaborateurs, 1931, 1933, 1934, 1950, 1958).

L'excitation électrique du vague gauche (chiens bivagotomisés) a été provoquée au moyen d'un courant carré, produit par le « Stimulator » de la firme Braun. Les caractéristiques suivantes du courant ont été adoptées : fréquence des impulsions = 10/sec. ; durée de chaque impulsion = 0,8 m/sec. ; intensité du courant = 40 à 80 milliampères ; et durée de chaque excitation = 15 secondes.

Nous avons choisi, pour chaque série de tests, les résultats les plus typiques.

B. — Résultats expérimentaux

— Tween 60

Réflexe sinocarotidien

L'expérience a été effectuée sur 5 chiens.

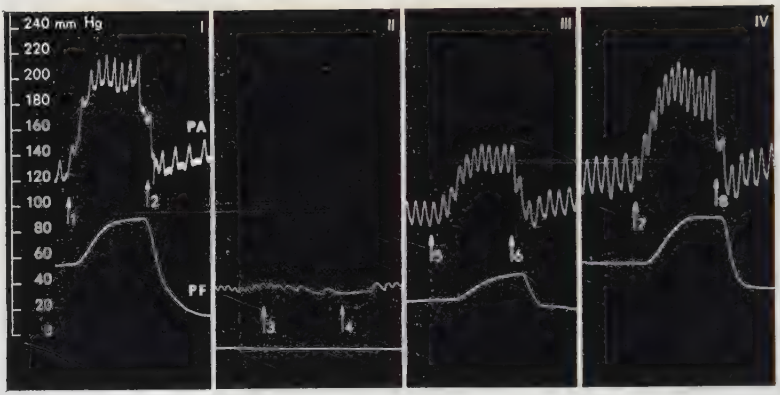
Le chien n° 130 (graphique n° 45) présente une pression artérielle normale de 120-130 mm de Hg. L'occlusion des carotides primitives entraîne une forte hausse de la pression artérielle, qui de 120-130 mm de Hg passe à 190-210 mm de Hg ; la désocclusion de carotides ramène la pression artérielle à sa valeur normale (I, ↑ 1 - ↑ 2). 9 minutes après une injection de 5 mg/kg de Tween 60, la pression artérielle est tombée de 120-130 mm de Hg à 40 mm de Hg. Une seconde occlusion des carotides ne produit aucun effet : on n'observe plus de hausse de pression (II, ↑ 3-↑ 4). Mais, au fur et à mesure que la pression artérielle tend à regagner sa valeur normale, le réflexe sino-carotidien réapparaît : 32 minutes après l'administration du Tween 60, la pression artérielle est remontée à 90-100 mm de Hg (III) ; à ce moment-là, l'occlusion des carotides primitives provoque une poussée tensionnelle qui amène la pression artérielle à 130-150 mm de Hg. Lorsque la pression artérielle retrouve sa valeur initiale de 120-140 mm de Hg (IV), l'occlusion des carotides primitives détermine exactement la même réponse hypertensive que celle, observée avant l'administration de Tween 60.

Remarquons qu'entre III et IV nous avons effectué une deuxième injection de 5 mg/kg de Tween 60 qui n'a eu aucun effet, ni sur la pression artérielle, ni sur le réflexe sinocarotidien.

Chez le chien n° 131 (graphique n° 46), une injection de 30 mg/kg de Tween 60 a fait descendre la pression artérielle de 150 mm de Hg à 50 mm de Hg ; à ce niveau de pression artérielle, le réflexe sinocarotidien est aboli. Ici encore, ce réflexe est rétabli au fur et à mesure que le niveau de la pression artérielle tend à revenir à la normale (III).

GRAPHIQUE N° 45

TWEEN 60



Réflexe sinocarotidien.

Chien n° 130, femelle, 13,8 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.

En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 9 minutes après l'injection de Tween 60.

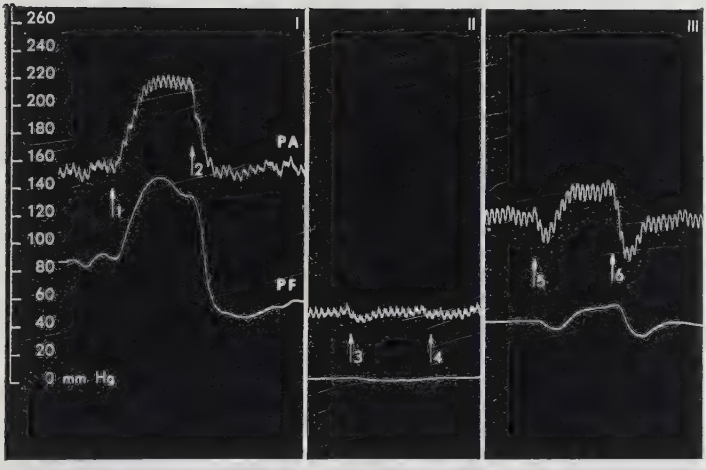
En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 32 minutes après l'injection de Tween 60.

Entre III et IV : 2e injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.

En IV, entre ↑ 7 - ↑ 8 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 11 minutes après la 2e injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 46

TWEEN 60



Réflexe sinocarotidien.

Chien n° 131, femelle, 15 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 30 mg/kg de Tween 60.

En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 38 minutes après l'injection de Tween 60.

En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 220 minutes après l'injection de Tween 60.

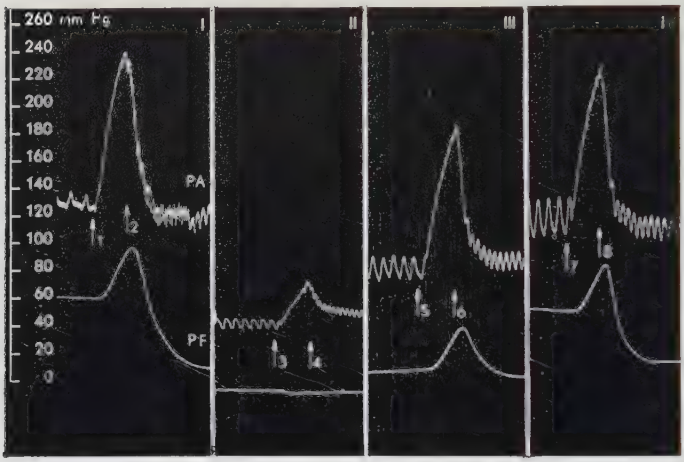
Excitation électrique du vague

Nos essais ont été réalisés sur 5 chiens.

Le Tween 60, administré à des doses de l'ordre de 5 mg/kg, atténue fortement, sans l'abolir, la réponse hypertensive déterminée par l'excitation électrique du bout céphalique du vague. Mais, au fur et à mesure que l'animal récupère et que sa tension redevient normale, cette réponse hypertensive se rétablit (graphique n° 47, III, IV). Le même phénomène

GRAPHIQUE N° 47

TWEEN 60



Excitation électrique du bout céphalique du vague.
Chien n° 130, femelle, 13,8 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Excitation électrique du bout céphalique du vague.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.

En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 3 minutes après l'injection de Tween 60

En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 25 minutes après l'injection de Tween 60.

Entre III et IV : 2e injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.

En IV, entre ↑ 7 - ↑ 8 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 4 minutes après la 2e injection de Tween 60.

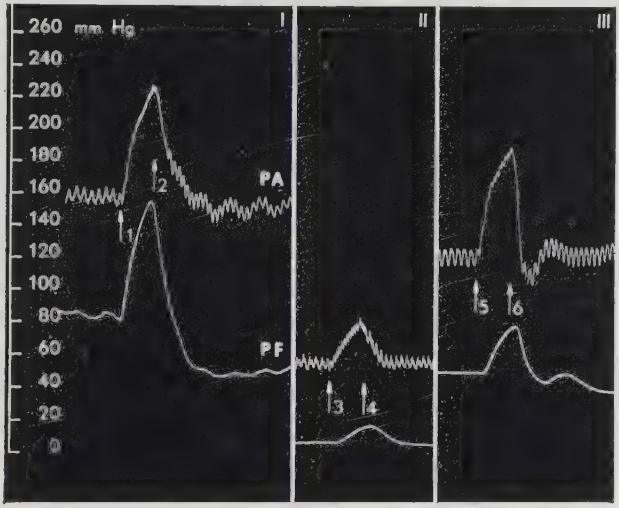
réactionnel s'observe lorsque l'animal a reçu une forte dose de Tween 60 (30 mg/kg) (graphique n° 48).

Le Tween 60 ne semble pas avoir une action nette sur la contraction de la membrane nictitante à la suite de l'excitation du bout céphalique du vague.

La réponse hypotensive à l'excitation du bout cardiaque du vague est, elle aussi, atténuée par le Tween 60, puis retrouve progressivement son amplitude initiale lorsque la tension artérielle regagne sa valeur normale.

GRAPHIQUE N° 48

TWEEN 60



Excitation électrique du bout céphalique du vague.
Chien n° 131, femelle, 15 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Excitation électrique du bout céphalique du vague.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 30 mg/kg de Tween 60.
En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 31 minutes après l'injection de Tween 60.
En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 211 minutes après l'injection de Tween 60.

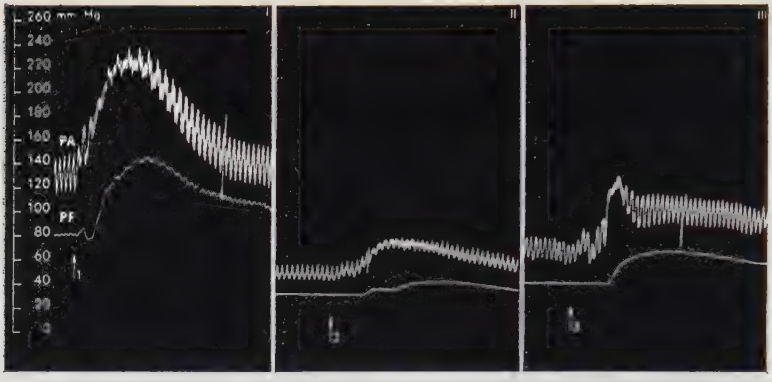
Adrénaline — Noradrénaline

4 chiens ont été utilisés pour cette expérience.

Le graphique n° 49 montre la forte poussée tensionnelle provoquée par l'injection de 10 μg/kg de noradrénaline (chien n° 121) : la pression artérielle passe, en effet, de 110-140 mm de Hg à 220-240 mm de Hg, soit une hausse tensionnelle d'environ 100 mm de Hg. Après une administration de 10 mg/kg de Tween 60 qui a abaissé le niveau tensionnel initial à 50 mm de Hg, la même dose de noradrénaline ne détermine plus qu'une hausse de pression de 30 mm de Hg (II). Au niveau tensionnel de 80 mm

GRAPHIQUE N° 49

TWEEN 60



Noradrénaline.
Chien n° 121, femelle, 22,2 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 60.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline, 8 minutes après l'injection de Tween 60.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline, 95 minutes après l'injection de Tween 60.

de Hg, la hausse de pression due à une nouvelle dose de noradrénaline s'accentue : elle est en effet de 60 mm de Hg (III). Le graphique n° 50 représente les réponses cardio-vasculaires du chien n° 124 aux injections d'adrénaline, avant et après l'administration de Tween 60. Nous constatons ici la même réponse que celle observée pour la noradrénaline chez le chien n° 121.

Acétylcholine

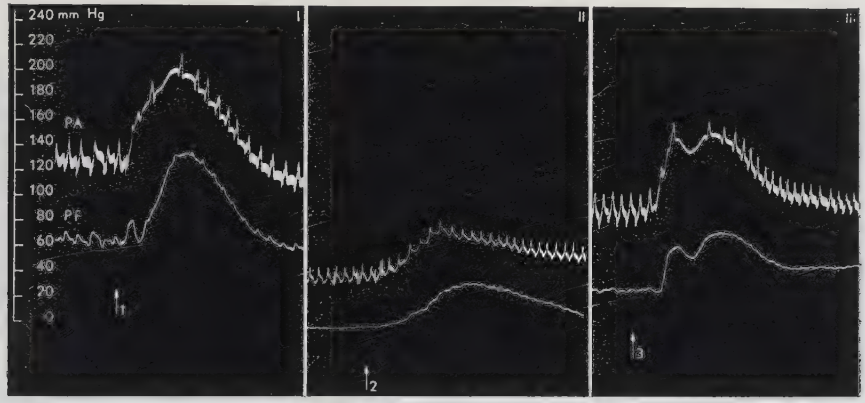
L'expérience a porté sur 3 chiens.

Chez le chien n° 125 (graphique n° 51), bivagotomisé et atropiné, l'injection de 1 mg/kg d'acétylcholine entraîne une ascension rapide, tant de la pression artérielle générale que de la pression fémorale récurrente, suivie d'une rechute tensionnelle à laquelle succède aussitôt une forte poussée hypertensive. Après administration de 5 mg/kg de Tween 60 la poussée hypertensive, due à l'acétylcholine, est fortement diminuée (II). Puis, au fur et à mesure que la tension artérielle remonte, la réponse à l'acétylcholine s'accentue et enfin, lorsque l'animal a retrouvé son niveau tensionnel initial, la réponse à l'acétylcholine retrouve l'ampleur qu'elle avait avant l'administration de Tween 60, mais la rechute tensionnelle

qui sépare l'ascension primaire de pression de la poussée tensionnelle secondaire est beaucoup plus sensible. Le même phénomène s'observe au cours des 2 autres essais. Le graphique nº 52 en est le second exemple.

Graphique nº 50

TWEEN 60



Adrénaline.
Chien nº 124, mâle, 22,8 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg d'adrénaline.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg d'adrénaline, 4 minutes après l'injection de Tween 60.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg d'adrénaline, 37 minutes après l'injection de Tween 60.

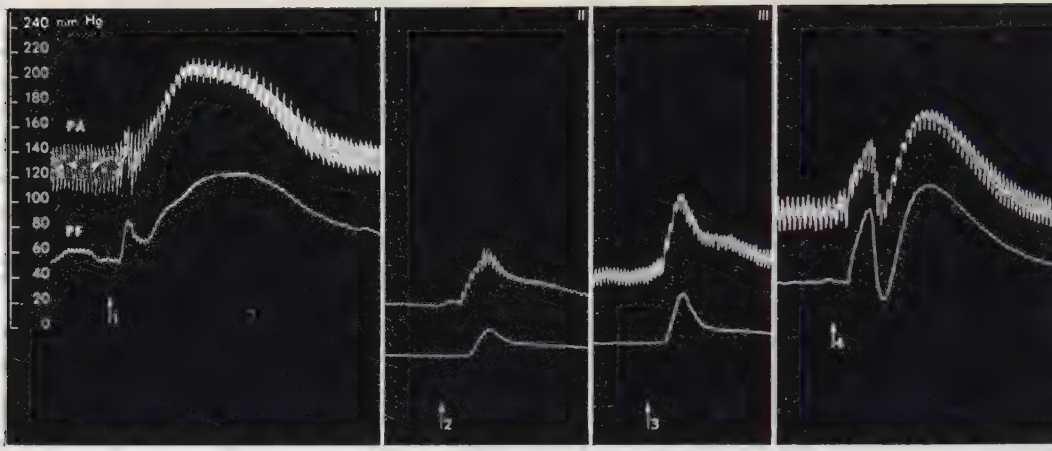
Nicotine

5 chiens ont été utilisés dans ces essais.

Le graphique nº 53 rapporte l'hypotension primaire et l'hypertension secondaire consécutives à l'injection de 0,1 mg/kg de nicotine (chien nº 128). Six minutes après l'administration de 10 mg/kg de Tween 60, la réaction à une nouvelle dose de nicotine est fortement diminuée (II) : l'hypotension primaire est pratiquement supprimée et l'hypertension secondaire est sensiblement diminuée. Lorsque la récupération survient, l'hypotension due à la nicotine n'a pas encore retrouvé entièrement sa valeur initiale ; par contre, l'hypertension est légèrement plus forte que celle observée lors de la première injection de nicotine.

GRAPHIQUE N° 51

TWEEN 60



Acétylcholine.

Chien n° 125, mâle, 19,6 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 60.

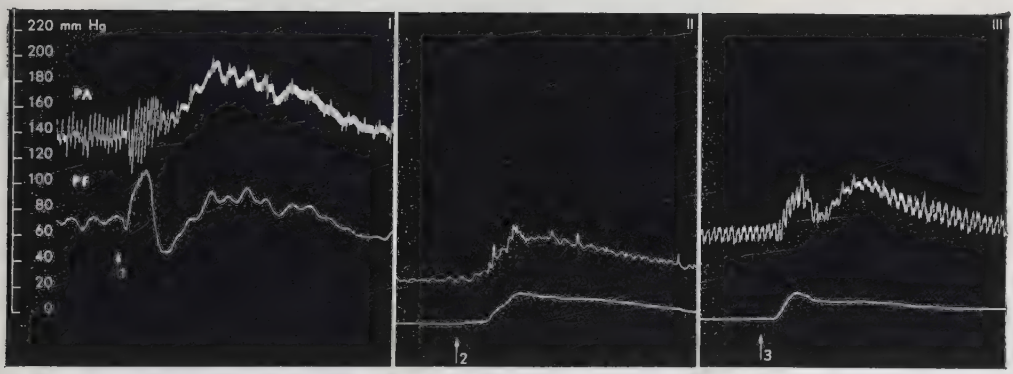
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 6 minutes après l'injection de Tween 60.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 23 minutes après l'injection de Tween 60.

En IV, ↑ 4 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 74 minutes après l'injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 52

TWEEN 60



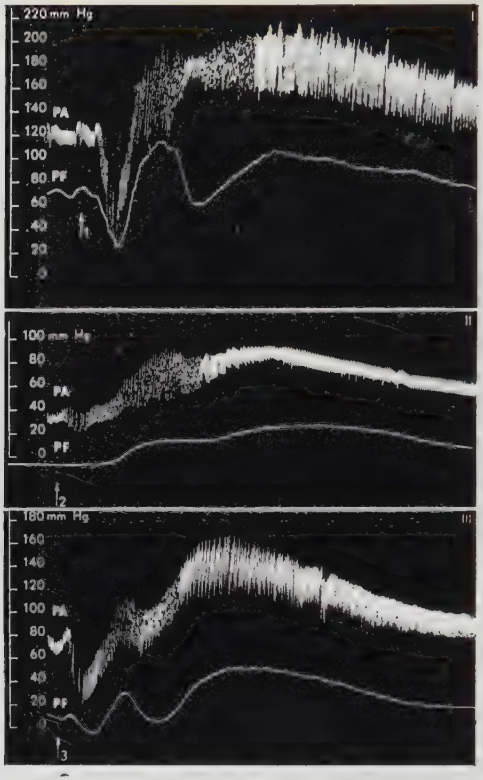
Acétylcholine.
Chien n° 126, mâle, 20,2 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 1 mg/kg de Tween 60.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 11 minutes après l'injection de Tween 60.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 30 minutes après l'injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 53

TWEEN 60



Nicotine.

Chien n° 128, mâle, 15,6 kg. — Narcose au chloralose. Vagues intacts.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 0,1 mg/kg de nicotine.

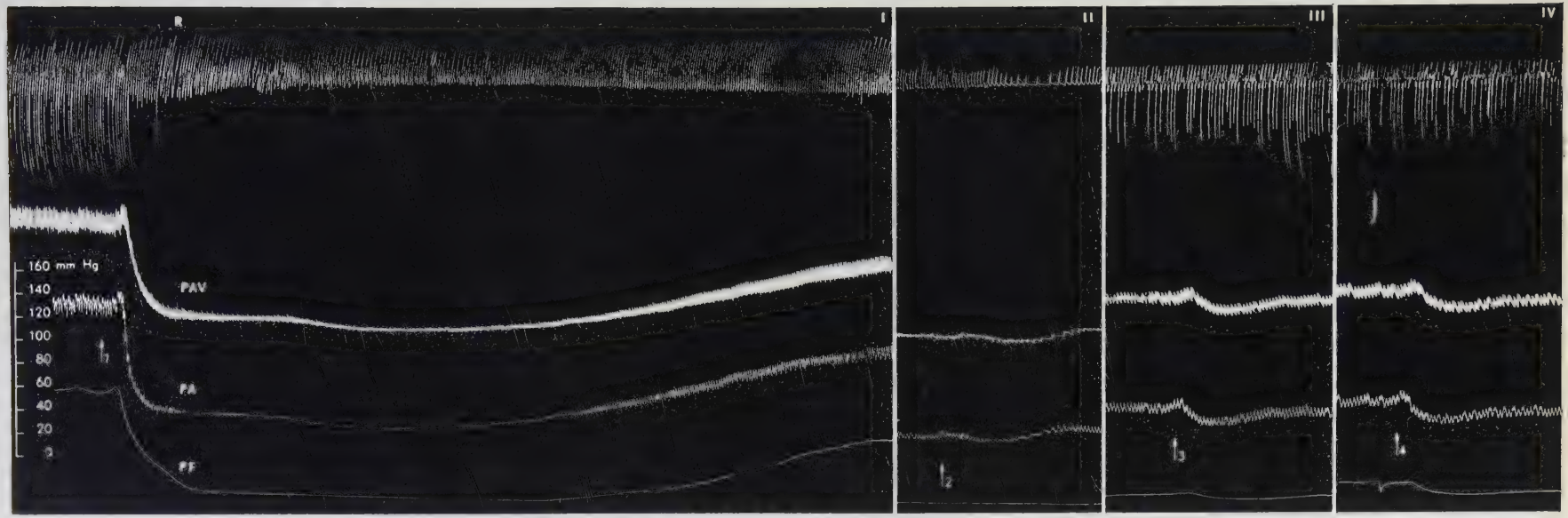
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 60.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 0,1 mg/kg de nicotine, 6 minutes après l'injection de Tween 60.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 0,1 mg/kg de nicotine, 36 minutes après l'injection de Tween 60.

GRAPHIQUE N° 54

TWEEN 60



Histamine.

Chien n° 424, mâle, 19,6 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie. Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression intratrachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, P.F.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 60.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 5 minutes après l'injection de Tween 60.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 33 minutes après l'injection de Tween 60.

En IV, ↑ 4 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 55 minutes après l'injection de Tween 60.

Histamine

Les expériences ont été réalisées sur 3 chiens.

20 µg/kg d'histamine, injectés dans la veine saphène du chien n° 424 (graphique n° 54), déterminent une forte chute de la pression artérielle de 90 mm de Hg et de très longue durée (I). Par contre, après administration de 10 mg/kg de Tween 60, la même quantité d'histamine ne produit plus aucun effet sur la pression artérielle. Mais, au fur et à mesure que la pression artérielle regagne sa valeur initiale, l'histamine fait de plus en plus sentir son action, tant en intensité qu'en durée (III et IV).

— Tween 80

Réflexe sinocarotidien

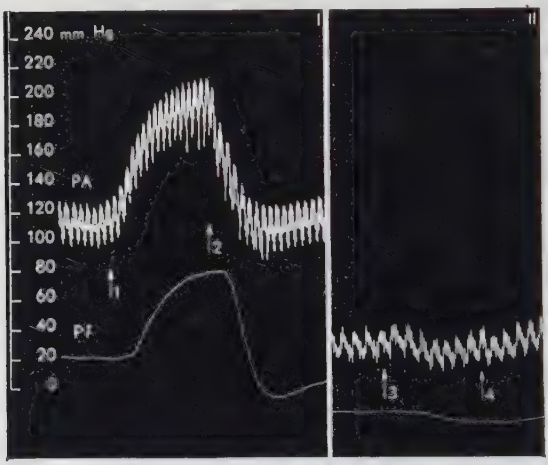
Cette expérience a été réalisée sur 4 chiens.

Le Tween 80 abolit le réflexe sinocarotidien ; cette action est déjà visible à la dose de 5 mg/kg.

Dans le graphique n° 55, représentant les réactions vasculaires du Chien

GRAPHIQUE N° 55

TWEEN 80



Réflexe sinocarotidien.
Chien n° 77, femelle, 11,8 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

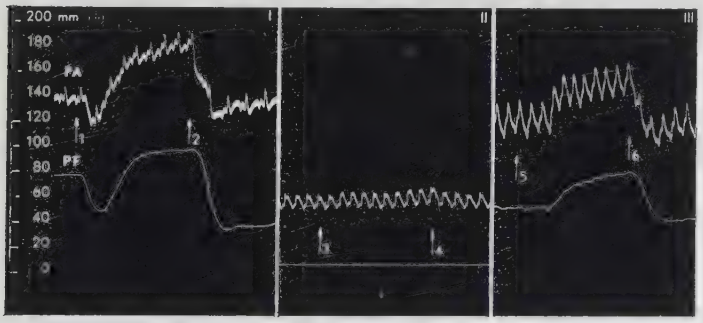
En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 80.
En II, entre, ↑ 3 - ↑ 4 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives.

n° 77, on observe une forte poussée tensionnelle à la suite de l'occlusion des carotides : la pression artérielle passe de 100-120 mm de Hg à 200 mm de Hg (I). Après une administration de 5 mg/kg de Tween 80 (entre I et II), la pression artérielle initiale est abaissée de 80 mm de Hg. A ce stade-là, l'occlusion des carotides primitives ne provoque plus d'hypertension(II).

Chez le chien n° 75 (graphique n° 56) nous observons un phénomène analogue. Le Tween 80 à la dose de 10 mg/kg a déterminé, comme dans le cas précédent, une forte baisse de la pression artérielle : de 140 mm de Hg celle-ci passe à 60 mm de Hg. A ce niveau tensionnel, l'occlusion des carotides primitives ne provoque aucun changement de la pression artérielle. Mais, au fur et à mesure que la pression artérielle remonte, on voit réapparaître l'hypertension réflexe due à l'occlusion des carotides primitives (III).

Graphique n° 56

TWEEN 80



Réflexe sinocarotidien.
Chien n° 75, femelle, 15,6 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.
En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 14 minutes après l'injection de Tween 80.
En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Occlusion et désocclusion des carotides primitives, 67 minutes après l'injection de Tween 80.

Excitation électrique du vague

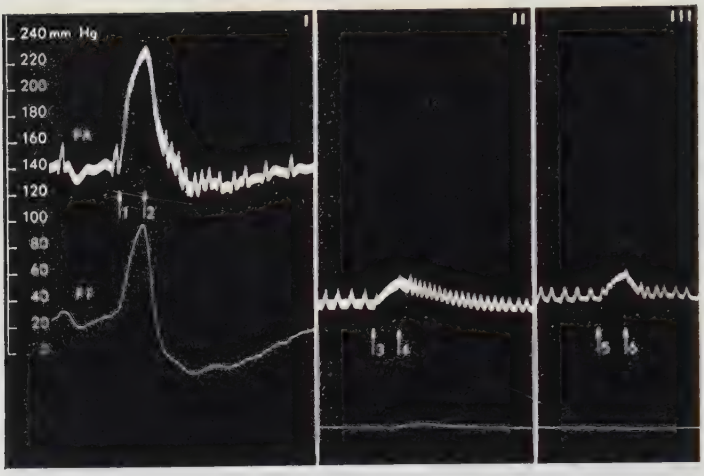
Les essais ont été effectués sur 9 chiens.

Le Tween 80, à des doses de l'ordre de 10 mg/kg, atténue fortement la réponse hypertensive à l'excitation du bout céphalique du vague.

Ainsi que le montre le graphique n° 57, à l'excitation du bout céphalique

GRAPHIQUE N° 57

TWEEN 80



Excitation électrique du bout céphalique du vague.
Chien n° 112, femelle, 14 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Excitation électrique du bout céphalique du vague.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 7 minutes après l'injection de Tween 80.

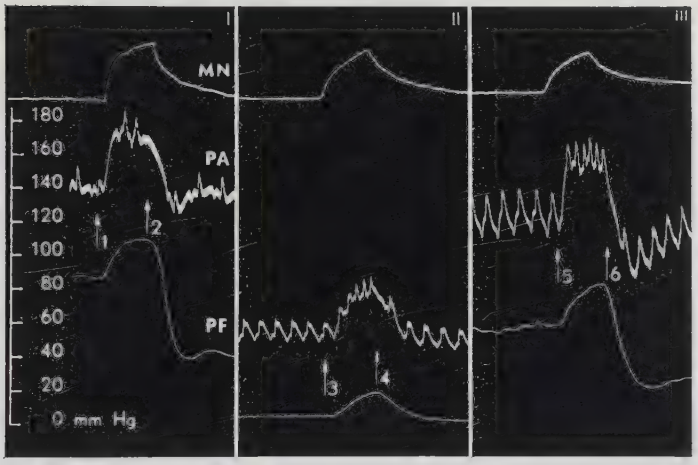
En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 27 minutes après l'injection de Tween 80.

du vague, la pression artérielle du chien n° 112 est passée de 140 à 230 mm de Hg. A la suite d'une administration intraveineuse de 10 mg/kg de Tween 80, la pression artérielle est descendue à 40 mm de Hg. A ce niveau tensionnel, l'excitation du bout céphalique du vague, dans les mêmes conditions d'intensité, de fréquence et de durée que précédemment, ne provoque plus qu'une faible hausse de pression : 20 mm de Hg au lieu de 90 mm de Hg. 27 minutes après l'administration de Tween 80, la pression étant demeurée à un niveau très bas, la réponse à l'excitation du bout céphalique du vague reste faible. Chez le chien n° 75 (graphique n° 58), il y a, pareillement, atténuation de la réponse hypertensive provoquée par l'excitation céphalique du vague (II), mais, lorsque la pression artérielle est revenue à la normale, la réponse à l'excitation du bout céphalique du vague devient identique à celle obtenue avant l'administration de Tween 80 (III).

La contraction de la membrane nictitante, due à l'excitation du bout céphalique correspondant, est très légèrement atténuée par le Tween 80.

Graphique n° 58

TWEEN 80



Excitation électrique du bout céphalique du vague.
Chien n° 75, femelle, 15,6 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Membrane nictitante, MN.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Excitation électrique du bout céphalique du vague.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

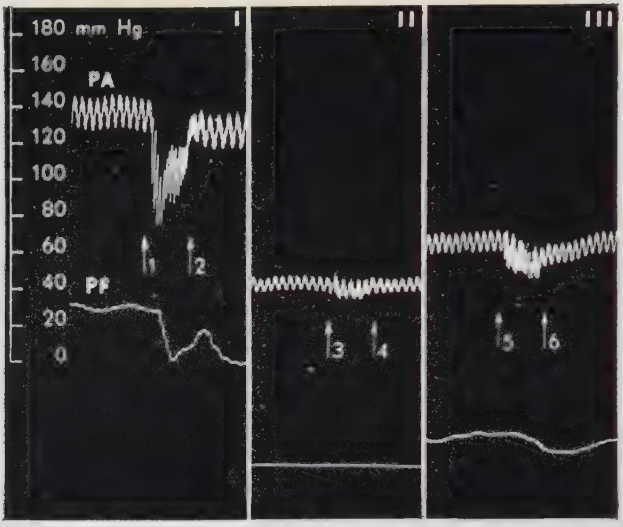
En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 17 minutes après l'injection de Tween 80.

En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Excitation électrique du bout céphalique du vague, 73 minutes après l'injection de Tween 80.

Le Tween 80 affecte également la réponse à l'excitation du bout cardiaque du vague. Le graphique n° 59 nous rapporte un exemple frappant : l'hypotension provoquée par l'excitation du bout cardiaque du vague est abolie après l'administration de Tween 80 (II) et tend à se rétablir au fur et à mesure que la tension artérielle se rapproche de la normale (III).

Graphique n° 59

TWEEN 80



Excitation électrique du bout cardiaque du vague.
Chien n° 103, mâle, 16,7 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, entre ↑ 1 - ↑ 2 : Excitation électrique du bout cardiaque du vague.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

En II, entre ↑ 3 - ↑ 4 : Excitation électrique du bout cardiaque du vague, 31 minutes après l'injection de Tween 80.

En III, entre ↑ 5 - ↑ 6 : Excitation électrique du bout cardiaque du vague, 91 minutes après l'injection de Tween 80.

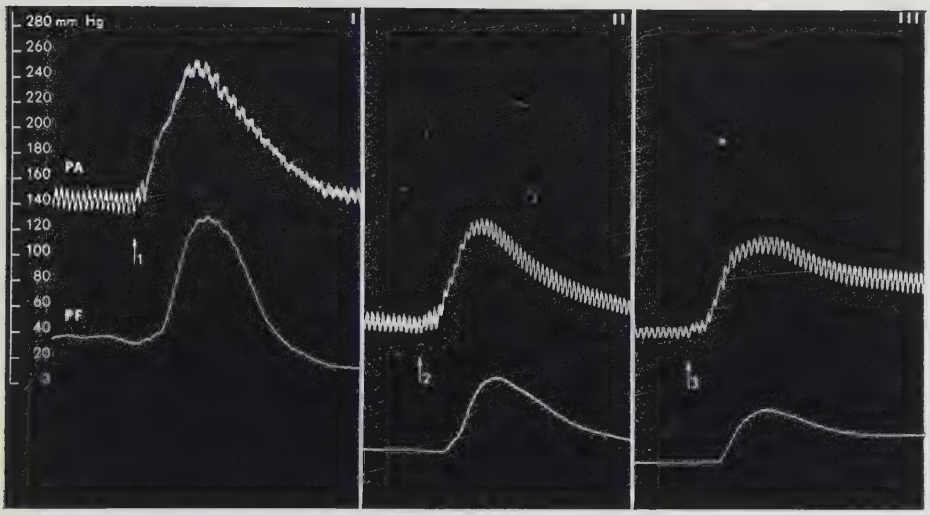
Adrénaline et Noradrénaline

L'expérience a porté sur 10 chiens.

Le Tween 80, à la dose de 10 mg/kg, atténue sensiblement les réponses hypertensives provoquées par l'adrénaline et la noradrénaline (graphiques n° 60 et 61). Cet effet semble s'amenuiser quand la pression artérielle est près d'atteindre la normale (graphique n° 62).

GRAPHIQUE N° 60

TWEEN 80



Adrénaline.

Chien n° 103, mâle, 16,7 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 10 g/kg d'adrénaline.

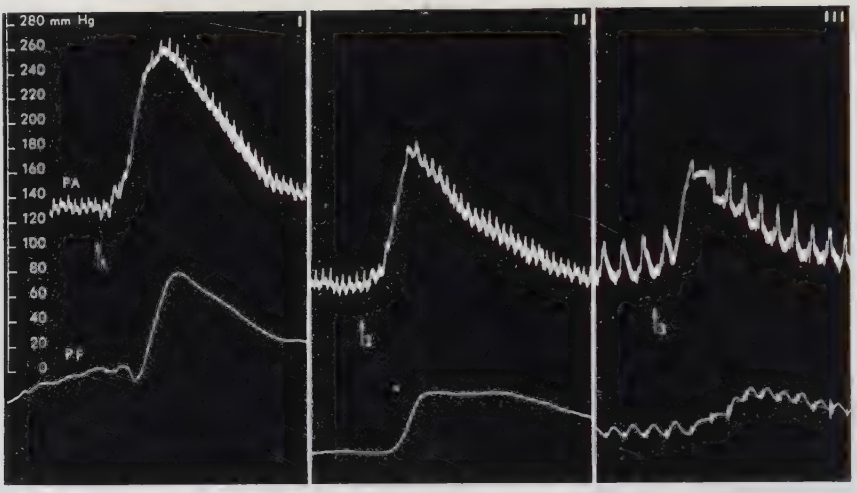
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 10 g/kg d'adrénaline, 11 minutes après l'injection de Tween 80.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 10 g/kg d'adrénaline, 76 minutes après l'injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 61

TWEEN 80



Noradrénaline.

Chien n° 102, mâle, 17 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 10 μg/kg de noradrénaline.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 80.

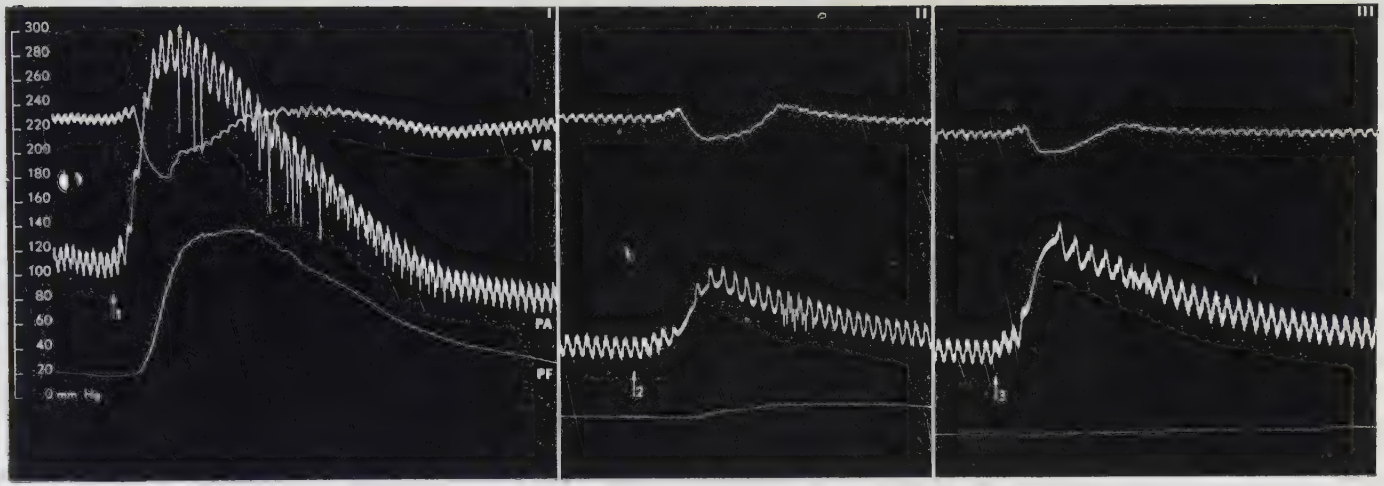
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 10 g/kg de noradrénaline, 19 minutes après l'injection de Tween 80.

Entre II et III : 2e injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80, 27 minutes après la 1re injection de Tween 80.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 10 μg/kg de noradrénaline, 22 minutes après la 2e injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 62

TWEEN 80



Noradrénaline.

Chien n° 77, femelle, 11,8 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.

De haut en bas : Volume du rein, VR.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 5 mg/kg de Tween 80.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline, 14 minutes après l'injection de Tween 80.

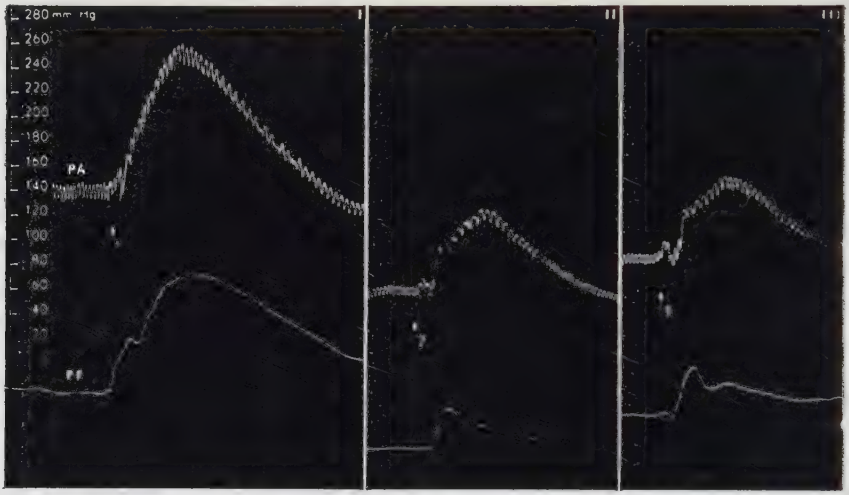
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 10 µg/kg de noradrénaline, 77 minutes après l'injection de Tween 80.

Acétylcholine

Chez les chiens atropinés, l'acétylcholine, à des doses de l'ordre de 1 mg/kg, détermine une forte hypertension nicotinique qui serait due à la libération des catécholamines par les glandes surrénales, alors que son action muscarinique ne se retrouve plus. Après l'administration de Tween 80, l'acétylcholine provoque chez le chien atropiné une hypotension muscarinique qui précède l'hypertension nicotinique habituelle. Cette action, légèrement visible chez le chien n° 109 (graphique n° 63), est nette chez le chien n° 107 (graphique n° 64).

GRAPHIQUE N° 63

TWEEN 80



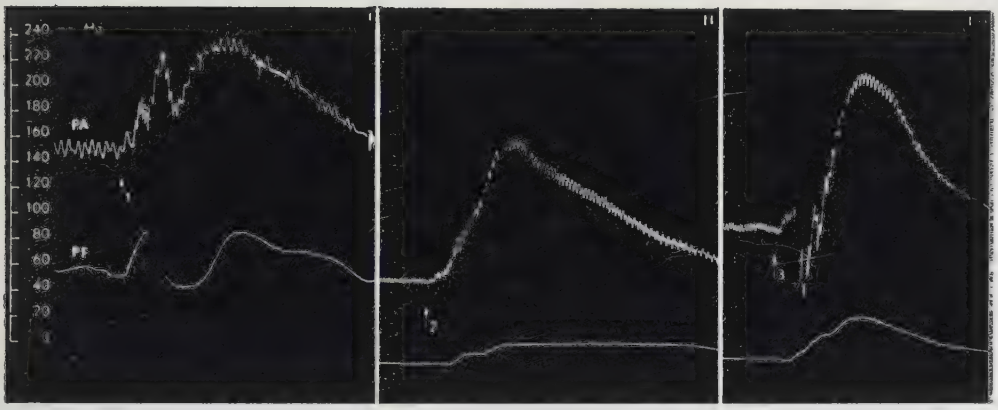
Acétylcholine.
Chien n° 109, mâle, 12 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 42 minutes après l'injection de Tween 80.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 79 minutes après l'injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 64

TWEEN 80



Acétylcholine.
Chien n° 107, femelle, 10,4 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 7 minutes après l'injection de Tween 80.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 1 mg/kg d'acétylcholine, 72 minutes après l'injection de Tween 80.

Nicotine

Chez des chiens à vagues intacts, le Tween 80 semble renforcer l'action hypertensive secondaire de la nicotine (graphiques n^{os} 65 et 66). Quant à l'hypotension primaire, elle ne paraît pas être modifiée par le Tween 80 (graphique n° 66) à la dose de 10 mg/kg. A la dose de 20 mg/kg par contre, elle est fortement atténuée (graphique n° 65).

Histamine

L'expérience a été effectuée sur 4 chiens.

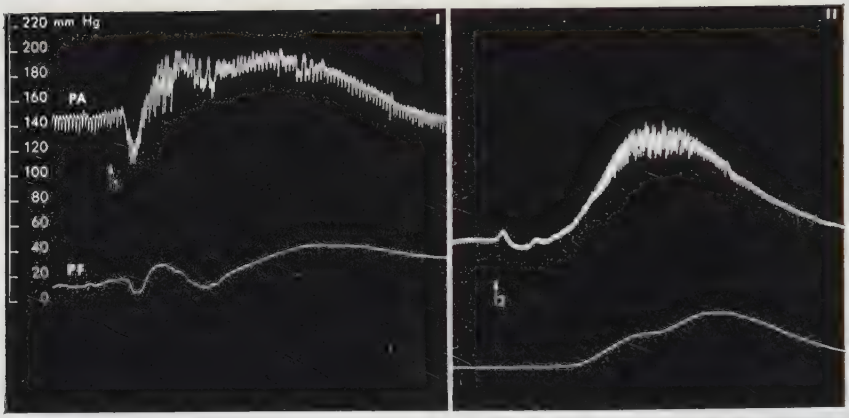
Le Tween 80 atténue et le plus souvent supprime la réponse hypotensive provoquée par l'histamine.

Le graphique n° 67 offre un exemple d'abolition, complète et définitive, de la chute tensionnelle provoquée par 10 mg/kg de Tween 80.

Par contre, chez le chien n° 422 (graphique n° 68), nous n'observons qu'une atténuation de cette hypotension ; mais, au fur et à mesure que

Graphique n° 65

TWEEN 80



Nicotine.

Chien n° 105, mâle, 13 kg. — Narcose au chloralose. Vagues intacts.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.

Pression fémorale récurrente, PF.

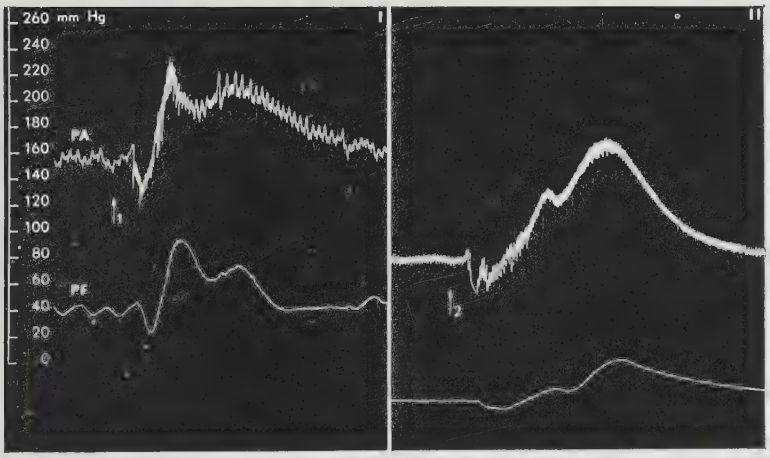
En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 0,10 mg/kg de nicotine.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 20 mg/kg de Tween 80.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 0,10 mg/kg de nicotine.

GRAPHIQUE N° 66

TWEEN 80



Nicotine.

Chien n° 104, femelle, 11,6 kg. — Narcose au chloralose. Vagues intacts.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

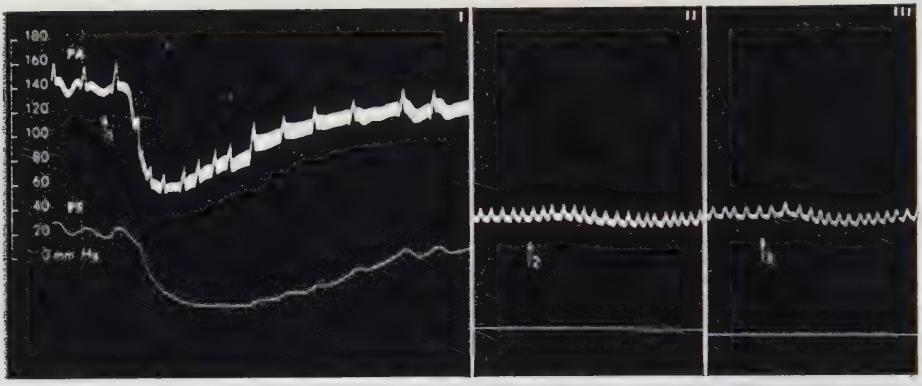
En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 0,10 mg/kg de nicotine.

Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 0,10 mg/kg de nicotine, 19 minutes après l'injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 67

TWEEN 80



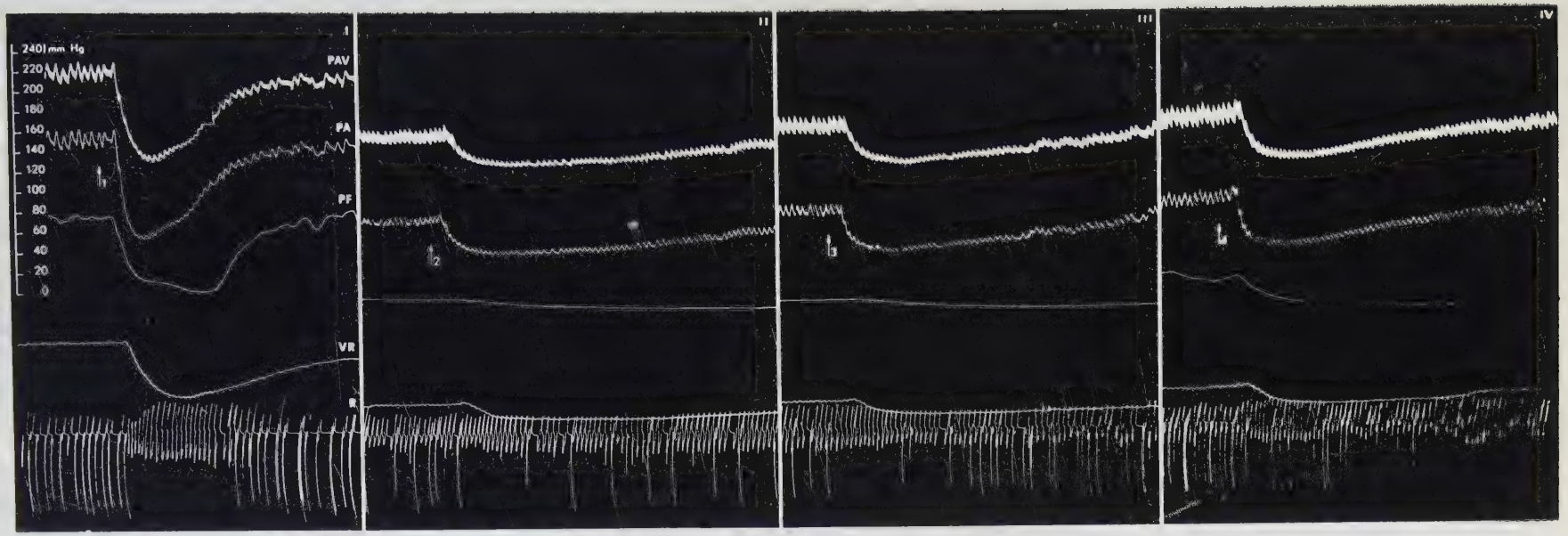
Histamine.
Chien n° 112, femelle, 14 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie.
Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 20 μg/kg d'histamine.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 20 μg/kg d'histamine, 9 minutes après l'injection de Tween 80.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 20 μg/kg d'histamine, 31 minutes après l'injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 68

TWEEN 80



Histamine.

Chien n° 422, femelle, 11,6 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie. Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Pression intratrachéale, R.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 80.

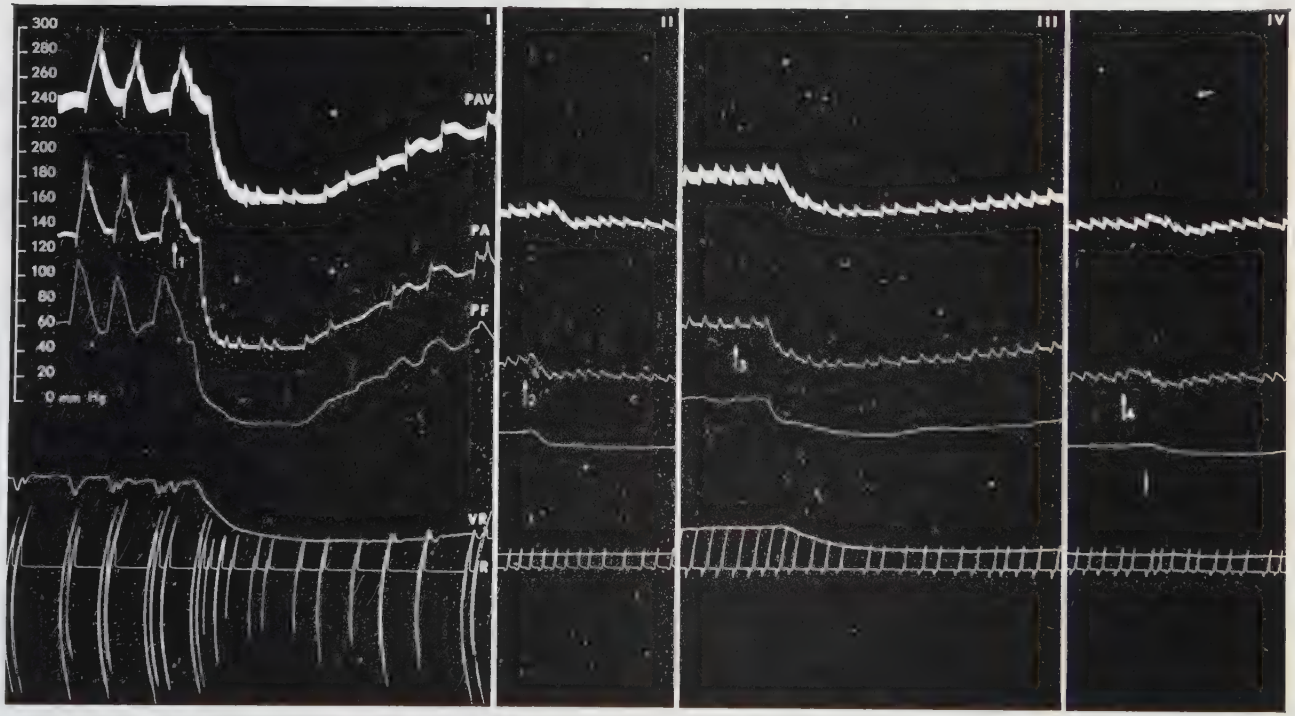
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 22 minutes après l'injection de Tween 80.

En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 38 minutes après l'injection de Tween 80.

En IV, ↑ 4 Injection dans la veine saphène de 20 µg/kg d'histamine, 49 minutes après l'injection de Tween 80.

GRAPHIQUE N° 69

TWEEN 80



Histamine.

Chien n° 423, femelle, 9,20 kg. — Narcose au chloralose. Bivagotomie. Injection I.V. de 1 mg/kg d'atropine.

De haut en bas : Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre de verre, PAV.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure, PA.
Pression fémorale récurrente, PF.
Volume du rein, VR.
Pression intratrachéale, R.

En I, ↑ 1 : Injection dans la veine saphène de 20 γ g/kg d'histamine.
Entre I et II : Injection lente dans la veine saphène de 20 mg/kg de Tween 80.
En II, ↑ 2 : Injection dans la veine saphène de 20 γ g/kg d'histamine, 6 minutes après l'injection de Tween 80.
En III, ↑ 3 : Injection dans la veine saphène de 20 γ g/kg d'histamine, 31 minutes après l'injection de Tween 80.
Entre III et IV : Injection lente dans la veine saphène de 10 mg/kg de Tween 60, 48 minutes après l'injection de Tween 80.
En IV, ↑ 4 : Injection dans la veine saphène de 20 γ g/kg d'histamine, 5 minutes après l'injection de Tween 60.

l'animal retrouve son niveau tensionnel initial, l'action de l'histamine réapparaît de plus en plus nette.

***

Nous avons essayé de comparer l'action du Tween 60 et du Tween 80 sur la réponse hypotensive déterminée par l'histamine, chez 3 animaux.

Ici aussi, comme nous l'avons vu sur la pression artérielle, l'action du Tween 60 est plus forte que celle du Tween 80 : là même, où le Tween 80 ne fait que diminuer l'action de l'histamine, le Tween 60 l'abolit totalement.

Le graphique n° 69 nous donne un exemple frappant : l'histamine à 20 µg/kg détermine chez le chien n° 423 une forte chute tensionnelle. Le Tween 80 à 20 mg/kg diminue fortement cette action de l'histamine qui d'ailleurs réapparaît progressivement au fur et à mesure de la récupération (graphique n° 69, II et III). Alors qu'après l'administration de 10 mg/kg de Tween 60, l'histamine n'a plus aucun effet.

C. — Discussion

Les Tween 60 et Tween 80 déterminent chez les chiens chloralosés une hypotension d'une durée d'une trentaine de minutes ; puis la pression artérielle remonte progressivement et les animaux récupèrent le plus souvent le niveau normal de leur tension.

Pendant la durée de l'hypotension le réflexe sinocarotidien est aboli et les réponses à l'excitation du vague ainsi que la sensibilité organique aux réactifs biologiques, tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'acétylcholine, la nicotine et l'histamine, sont fortement atténuées. Mais, au fur et à mesure que l'animal récupère son niveau tensionnel, il retrouve sa réflectivité neurovégétative.

Il y a lieu de remarquer d'une part, que l'action lytique du Tween 60 et du Tween 80 vis-à-vis de l'adrénaline et de la noradrénaline est faible et d'autre part, que le Tween 60 et le Tween 80 suppriment l'hypotension muscarinique de la nicotine mais laissent l'hypertension nicotinique intacte ; le Tween 80 la stimule même parfois.

La réponse de la membrane nictitante aux excitations du bout céphalique du vague n'est pas modifiée par les Tweens 60 et 80.

Conclusions générales

I. — La grande place, prise rapidement par les Tweens dans la technique, explique l'abondance des publications qui leur ont été réservées depuis 1945. Cette abondance révèle une notable évolution de nos connaissances sur le comportement biologique des Tweens, présumés de prime abord complètement indifférents à l'égard des être vivants, puis reconnus actifs.

Cette évolution, très significative, nous a incitée à analyser les données récemment présentées en particulier sur la toxicité des Tweens, jadis indiquée comme nulle, et dont le caractère indirect (renforcement de certains cancérigènes), reconnu plus récemment, ne peut plus être négligé.

Dans l'exposé que nous avons présenté, nous avons essayé de dégager les notions qui paraissent définitivement acquises, sans pour autant omettre de signaler les sujets de controverse encore actuels.

II. — A) Notre contribution personnelle à l'étude des Tweens comporte d'abord un ensemble de recherches expérimentales sur organes isolés. Le but poursuivi était de mettre en évidence les effets des Tweens sur les fibres cardiaques (ventricules isolés d'Helix aspersa et de Rana temporaria), sur les muscles lisses (jéjunum de lapin, iléon et duodénum de cobaye, duodénum de rat) et les fibres utérines de rate.

Sur les ventricules isolés, le Tween 60 se révèle plus agressif que le Tween 80 ; le ventricule de Rana temporaria offre une sensibilité plus grande à l'égard des deux Tweens, 60 et 80, que le ventricule d'Helix aspersa.

Sur les muscles lisses éprouvés, de nombreuses observations originales ont pu être accomplies, décelant une forte activité spasmolytique musculotrope et une faible activité antihistaminique du Tween 60 et du Tween 80 ; leur action neurotrope est faible à l'égard du duodénum et de l'iléon de cobaye et du duodénum de rat ; elle est indécelable sur le jéjunum de lapin.

Sur les intestins isolés, le Tween 80 est plus actif que le Tween 60.

Vis-à-vis des cornes utérines de rate, l'activité spasmolytique est bien plus marquée pour le Tween 60 que pour le Tween 80.

B) Les essais sur animaux entiers avaient en particulier pour but l'étude des effets exercés par les Tweens 60 et 80 sur l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux autonome.

Sur le chien chloralosé, le Tween 60 est un hypotenseur à action immédiate et brève, tandis que le Tween 80 se comporte comme un hypotenseur à action progressive et durable ; ces effets hypotenseurs des Tweens 60 et 80 s'observent encore après bivagotomie et atropinisation. Les deux Tweens accélèrent le rythme respiratoire, mais une réduction d'amplitude ne s'observe de façon constante qu'avec le Tween 60.

***

Ainsi donc, les Tweens 60 et 80 ne doivent pas être tenus pour des corps inertes au point de vue biologique ; ils sont doués d'activités pharmacodynamiques nettes. Leur toxicité immédiate est faible et cette propriété a sans doute fait prévaloir l'idée de la passivité biologique des Tweens.

Dans le cas particulier des Tweens 60 et 80 tout au moins, la notion d'innocuité totale des Tweens doit être abandonnée et cette conclusion formelle nous paraît concerner directement les applications de ces Tweens en pharmacie et également dans les techniques des industries de l'alimentation.

Vu : *Le Président du Jury,*
Toulouse, le 19 mars 1964.
F. Caujolle

Vu : *Le Doyen,*
Lazorthes

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 12 mai 1964
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. Loyen

Bibliographie

Ahsan (S. S.) and Blaug (S.). — « Interactions of Tweens with some pharmaceuticals » (*Drug Standards*, **1960**, *28*, 95-100).

Allison (J. B.), Rosenthal (H. L.) and Mills (A. H.). — « Effects of non-ionic surface-active agents on the growth of animals » (*Fed. Proc.*, **1952**, *11*, 435).

Anderson (F.) and New Brunswick (N. J.). — « A glass-capsule manometer for recording the blood pressure » (*The J. of Lab. & Clin. Med. St Louis*, June **1941**, *26*, n° 9, 1520-1521).

Andren (L.) and Theander (G.). — « Emptying effect on the gallbladder of Tween 80 » (*Acta Radiol.*, **1960**, *54*, 17-21).

Andren (L.) and Theander (G.). — « Emptying effect of the gallbladder of the Tween 80 and some related compounds » (*Gastroenterol.*, **1961**, *40*, n° 5, 636-637).

Archibald (R. M.). — « Determination of lipase activity » (*J. Biol. Chem.*, **1946**, *165*, 443-448).

Atlas Powder Company. — *Atlas Surface Active Agents* (Wilmington, Delaware, **1950**).

Aubert (E.). — « « Cold » stain for Acid-Fast Bacteria » (*Canad. J. of Publ. Health*, **1950**, *41*, 31).

Badenoch (J.), Truelove (S. C.) and Ward Mc Quaid. — « Trial of Tween 80 in patients with loss of weight after partial gastrectomy » (*The Lancet*, **1951**, 3 mars, 508.

Bean (H. S.). — « Solubilisation by surface-active agent » (*Pharm. Acta Helv.* **1960**, *35*, 512-525).

Berenblum (I.) and Haran (N.). — « The influence of Croton oil and of Polyethylene glycol-400 on Carcinogenesis in the Forestomach of the Mouse » (*Canc. Res.*, **1955**, *15*, n° 8, 510-515).

Berrill (N.). — « Malignancy in relation to organization and differentiation » (*Physiol. Rev.*, **1943**, *23*, 101).

Berthet (R.). — « Les mouillants et leurs applications en Pharmacie » (*Pharm. Acta Helvet.*, **1947**, *22*, 23-45).

Beyne. — « Essai d'exploration cardiographique chez l'escargot » (*Journ. Physiol. et Path. gén.*, **1905**, 949).

Bhattacharya (B. K.). — « A pharmacological study on the effect of 5-Hydroxytryptamine and its antagonists on the bronchial musculature » (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, **1955**, *103*, 357).

Bhattacharya (B. K.). — « Antispasmodic properties of certain quaternary derivatives of 2,2-diphenyl-4-diisopropylaminobutyramide and other compounds in the isolated perfused guinea-pig lung » (*Arch. Int. Pharmacodyn.* et *Thérap.*, **1956**, *104* (III-IV), 285-292).

Bhattacharya (B. K.) and Atanackovic (D.). —« On the pharmacology of procaïne and its antagonists on the bronchial musculature » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1956**, *104*, (IIII-IV), 275-284).

Bhattacharya (B. K.) and Delaunois (A. L.). — « An improved method for the perfusion of isolated lung of guinea-pig» (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1955**, *101*, n° 4, 495-501).

Bhattacharya (B. K.) et Pochet (A.). — « Action du sarin sur le poumon isolé et perfusé de cobaye » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1956**, *107* (III-IV), 473-478).

Bidaux (P. R.). — *Toxicité des agents tensio-actifs (corps mouillants)* (Thèse Doct. Med. Paris, **1951**).

Biedebach (F.). — « Zur Verwendung von Tween 60 beim Tablettieren » (*Pharm. Zeit.*, **1960**, *105*, II, 1270-1274).

Blanpin (O.). — *Contribution à l'étude de l'influence des mouillants sur l'activité des anesthésiques locaux* (Thèse Doct. Pharm. (Etat), Paris, **1954-1955**).

Blanpin (O.). — « Modifications de l'intensité d'action pharmacodynamique par les substances dites mouillantes » (*Prod. Pharm.*, **1958**, *13*, n° 9, 425-436).

Blanpin (O.). — « Influence des surfactifs sur l'activité de l'histamine et de l'acétylcholine » (*Thérapie*, **1960**, *15*, 61-72).

Blomquist (H.) and Holsti (P.). — « Effect of subperitoneally injected Tween 60 and Tween 80 on rats » (*Annal. Med. Experim. & Biol. Fenniae*, **1956**, *34*, 369-371).

Bolle (A.) et Mirimanoff (A.). — *Fascicule Jubilaire Prof. Paul Casparis* (Société Suisse Pharm. Zurich, **1949**, *149*).

Bolle (A.) et Mirimanoff (A.). — « Mouillants non-ioniques et antiseptiques : Synergie ou antagonisme » (*Pharm. Acta Helv.*, **1952**, *27*, n° 1, 31).

Bourke (A. R.) and Fitzhugh (O. G.). — « High and low levels of emulsifiers on rat intestinal flora » (*Fed. Proc.*, **1953**, *12*, n° 1, 302).

Bourke (A. R.), Frawley (J. P.) and Fitzhugh (O. G.). — « Effects of emulsifying agents upon intestinal content of the white rat » (*Fed. Proc.*, **1952**, *11*, 325).

Boutwell (R. K.) and Bosch (D.). — « Studies on the role of surface-active agents in the formation of skin tumors in mice » (*Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Res.*, **1957**, *2*, n° 3, 190-191).

Boyd (H.) and Helfrick (F.). — « Celiac Disease treated with Polyoxyethylene Sorbitan Mono-oleate » (*J. Pediat.*, **1951**, *38*, 493-497).

Brush (M. K.), Mc Coy (J. R.), Rosenthal (H. L.), Stauber (L. A.) and Allison (J. B.). — « The addition of non-ionic surface-active agents of the polyoxyethylene type to the diet of the hamster, the mouse and the dog » (*J. Nutrition*, **1957**, *62*, 601-619).

Carrat (P.) et Girard (P.). — « Les corps tensio-actifs et leurs applications en hygiène » (*Ann. Hyg. ind. et Soc.-Nvelle série*, nov.-déc. **1949**, *27*, 239-264).

Caujolle (F.), Caujolle (D.), Pham-Huu-Chanh et Kan (P.). — « Etude de l'action des Tween 60 et Tween 80 sur l'éclosion des œufs d'Artemia salina » (Soc. Pharm. Toulouse, **1962**, séance du 18 déc. ; *Toulouse Pharm.*, **1962**, *9*, n° 2, 52).

Caujolle (F.), Lepault (R.) et Moscarella (C.). — *Influence des Tweens 20 et 80 sur la germination et le développement des végétaux supérieurs* (69e Congrès Assoc. Fr. Avanc. Sci. Toulouse, sept. **1950**).

Caujolle (F.) et Pham-Huu-Chanh. — « Recherches expérimentales sur les effets des aérosols de Cadmium et sur les moyens de protection contre leur agressivité pour le poumon isolé de cobaye » (*Soc. Med. du Travail de la région de Toulouse*, **1963**, réunion du 20 avril).

CAUJOLLE (F.) and PHAM-HUU-CHANH. — « A study of the toxic effects of Cadmium aerosols on the isolated lungs of the guinea-pig » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1964**, sous presse).

CAUJOLLE (F.), PHAM-HUU-CHANH et KAN (P.). — (*a*). — « Action toxique des Tween 60 et Tween 80 sur les ventricules isolés d'Helix aspersa et de Rana temporaria » (*Soc. de Biol. de Toulouse*, **1964**, séance du 20 févr.).

CAUJOLLE (F.), PHAM-HUU-CHANH et KAN (P.). — (*b*). — « Action toxique du Sulfate de Béryllium sur les ventricules isolés d'Helix aspersa et de Rana temporaria » (*Soc. Pharm. de Toulouse*, **1964**, séance du 19 mars).

CHARNICKI (W. F.). — « Surface-active agents in parenterals — A review » (*The Amer. J. of Pharm.*, **1958**, *130*, n° 12, 409-418).

CHOW (B. F.), BURNETT (J. M.), LING (C. T.) and BARROWS (L.). — « Effect of basal diets on the response of rats to certain dietary non-ionic surface-active agents » (*J. of Nutrition*, U.S.A., **1953**, *49*, 563).

CHUSID (E.) and DIAMOND (J.). — « Accidental massive overdose of monitan in an infant » (*The J. of Pediatrics*, **1955**, *46*, 222-223).

COGNI (G.) e MORVILLO (V.). — « Su di una attivita antispastica del « Tween 80 » (Poliossietilene derivato di un monooleato di sorbitano) » (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **1952**, *28*, 1, 395).

CULVER (P. J.), WILCOX (C. S.), JONES (C. M.) and ROSE (R. S. Jr). — « Intermediary metabolism of certain polyoxyethylene dérivatives in man. Recovery of the Poloxyethylene moiety from urine and feces following ingestion of polyoxyethylene (20) sorbitan mono-oleate and of polyoxyethylene (40) monostearate » (*J. of Pharmacol. & Exper. Therap.*, **1951**, *103*, n° 1, 377).

CZOK (G.) und LANG (K.). — « Die Wirkung von Polyaethylen-sorbitan-mono-oleat auf den Gasstoffwechsel der Ratte » (*Arzn. Forsch.*, nov. **1957**, 637-698 ; 649-650).

DACHI (S. F.). — « Effects of Polyoxyethylene Sorbitan Monostearate (Tween 60) upon experimental oral Carcinogenesis in the Hamster » (*J. Dental. Research*, **1962**, *41*, 476-483).

DAMMERT (K.). — « Zur Histologie der Chemischen Haut-carcinogenese im Lichte der Zweiphasen-hypothese untersucht an Mäusen » (*Acta pathol. Microbiol. Scand.*, **1958**, suppl. 124, 139 p.).

DASTUGUE (G.) et BOULONNAIS (M.). — « Sur la toxicité comparée et le mécanisme d'action des agents tensio-actifs sur les larves de batraciens » (*Thérapie*, **1953**, *8*, 621).

DASTUGUE (G.) et BOULONNAIS (M.). — « Contribution à l'étude de la narcose en présence d'agents tensio-actifs chez les animaux aquatiques » (*Ann. Pharm. Franç.*, **1953**, *11*, 497).

DAUTREBANDE (L.), DELAUNOIS (A. L.) and HEYMANS (C.). — (*a*). — « New studies on aerosols — IV. Effect of fine dust particles on excised guinea-pig's lung before and after sympathomimetic aerosols » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1958**, *116*, (I-II), 187-208).

DAUTREBANDE (L.), DELAUNOIS (A. L.) and HEYMANS (C.). — (*b*). — « New studies on aerosols — V. Antagonistic effects of a sympathomimetic aerosol on the spontaneous collapse of guinea-pigs'excised lungs » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1958**, *116* (I-II), 209-216).

DAUTREBANDE (L.) and HEYMANS (C.). — « Studies on aerosols — VIII. A method for recording changes in volume of guinea-pig excised lungs after breathing constricting or dilating aerosols » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1959**, *122* (III-IV), 448-462).

Dautrebande (L.), Heymans (C.) and Pham-Huu-Chanh. — « Effects of drugs administred locally into the pleural surface of isolated guinea-pigs' lungs » (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, **1961**, *131* (III-IV), 474-497).

Dautrebande (L.), Robillard (E.), Alarie (Y.) and Paganuzzi (P.). — « New studies on Aerosols — XIX. Influence of air-borne, submicronic, inert particulates administered to guinea-pigs prior to establishment of acute, total lung atelectasis immediately followed on the excised lungs by determination in vitro of « pressure volume » hysteresis curves » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1963**, *144*, n°1-2, 278-292).

Davis (B. D.). — « The estimation of small amounts of fatty acid in the presence of Polyoxyethylene Sorbitan partial fatty acid esters (« Tween ») and of Serum Proteins » (*Arch. Biochem.*, **1947**, *15*, 351-358).

Davis (B. D.). — « The preparation and stability of fatty acid-free Polyoxyethylene Sorbitan Mono-oleate (« Tween 80 ») » (*Arch. Biochem.*, **1947**, *15*, 359-364).

Debray (C.), Mehaut (M.) et Thuau (F.). — « Etude de quelques agents mouillants, leur utilisation en gastroentérologie » (*Sem. Hop.*, Paris, **1952**, *10*, 317-377).

Delaunois (A. L.), Dautrebande (L.) and Heymans (C.). — « Method for administering micromicellar aerosols to guinea-pig isolated lungs » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1956**, *108* (II), 238-251 ; *Proc. of Physiol. Soc.*, 11, 2-3 ; *J. of Physiol.*, *135*, 14-15).

Delaunois (A. L.) and King (T. O.). — « Improvements in an isolated perfused lung technique » (*Arch, Int. Pharmacodyn. et Therap.*, **1956**, *107*, (I), 90-92).

Dervichian (D. G.) et Lachampt (F.). — « Structure et rôle des mouillants » (*Bull. Soc. Chim.*, **1951**, *3-4*, 289-294).

Desbordes (J.) et Guyotjeannin (Ch.). — « Coloration sans chauffage des bacilles acido-alcoolo-résistants par la méthode de Ziehl en présence de substances tensio-actives » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1952**, *10*, n° 6, 441-444).

Deysson (G.) et Tran-Tan-Thong. — « Sur la cytotoxicité des mouillants » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1959**, *17*, n° 6, 420-430).

Dubos (R. J.). — « Rapid and submerged growth of mycobacteria in liquid media » (*Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Méd.*, **1945**, *58-59*, 361-362).

Dubos (R. J.) and Davis (B. D.). — « Factors affecting the growth of tubercle bacilli in liquid media » (*Journ. of exper. Med.*, **1946**, *83*, 409-423).

Dubos (R. J.) and Middlebrook (G.). — « Media for tubercle bacilli » (*Amer. Rev. of Tuberc.*, **1947**, *56*, 334-345).

Eagle (E.) and Poling (C. E.). — « The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters » (*Food Research*, **1956**, *21*, n° 3, 348-361).

Eickholt (Th. H.) and White (W. F.). — « The toxicity and absorption enhancing ability of surfactants » (*Drug Standards*, **1960**, *28*, 154-162).

Eiseman (B.). — « A mean of increasing the tuberculostatic effect of known chemotherapeutic agents » (*The J. of exptl. med.*, **1948**, *88*, n° 2, 189-203).

Ekwall (P.), Ermala (P.), Setälä (K.) and Sjöblom (L.). — « Gastric absorption of 3-4 benzpyrene - II. The significance of the solvent for the penetration of 3-4 benzpyrene » (*Cancer Res.*, **1951**, *11*, 758-763).

Ely (C. M.). — « Chick-growth stimulation produced by surfactants » (*Science*, **1951**, *114*, 523-524.)

Engler (V.). — *Influence des substances tensio-actives sur la cellule végétale. Applications pharmaceutiques* (Thèse doct. Pharm. Genève, 1950).

Erlandson (A. L. Jr) and Lawrence (C. A.). — « Inactivating Medium for Hexachlorophene (G-11) Types of Compounds and Some Substituted Phenolic Disinfectants » (*Science*, **1953**, *118*, n° 3062, 274-276).

Ershoff (B. H.) and Hernandez (F. J.). — « Beneficial effects of alfalfa meal and other bulk-containing or bulk-forming materials on symptoms of Tween 60 toxicity in the immature mouse » (*J. Nutrition U.S.A.*, **1959**, *69*, n° 2, 172-8).

Faure-Fremiet (E.) et Thaureaux (J.). — « Effet de quelques détergents sur l'œuf de Teredo norvegica » (*Biochim. et Biophys. Acta*, **1949**, *3*, 536-548).

Fitzhugh (O. G.), Bourke (A. R.), Nelson (A. A.) and Frawley (J. P.). — « Chronic oral toxicities of four stearic acid emulsifiers » (*Toxicol. and appl. Pharmacol.*, N. Y., May **1959**, *1*, (3), 315-331).

Gál (I.). — « Über die inaktivierende Wirkung von Tween (T 80) auf Hexachlorophen und ihre Bedeutung für die kosmetische Industrie » (*Kosmetik.*, **1961**, n° 3, *34*, 59).

Gaultier (M.) et Fournier (E.). — « Effets toxiques sur l'homme des corps tensioactifs de synthèse » (*Arch. Mal. Prof.*, **1955**, n° 16, 110).

Gershenfeld (L.) and Johnson (G. C.). — « Effect of Certain Surface-Active Agents upon Bacterial Growth » (*J. of the Amer. Pharm. Assoc.* (*Scient. Ed.*)., **1953**, *42*, 187).

Gleason (M. N.), Gosselin (R. E.) and Hodge (H. C.). — *Clinical toxicology of commercial products* (The Williams and Wilkins C°, Baltimore, **1957**).

Gomori (G.). — « The microtechnical demonstration of sites of lipase activity » (*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **1945**, *58-59*, 362-363).

Goth (A.), Allman (R. M.), Merritt (B. C.) and Holman (J.). — « Effect of Cortisone on Histamine Liberation induced by Tween in the Dog » (*Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **1951**, *78*, 848).

Griffin (W. C.). — « Classification of surface-active agents by « HLB » » (*J. Soc. Cosmetic Chemists*, **1949**, *1*, 311).

Grossman (M. I.) and Robertson (C. R.). — « Inhibition by histaminase of gastric secretion in dogs » (*Amer. J. Physiol.*, **1948**, *153*, 447-453).

Grossman (M. I.) and Robertson (C. R.). — « Stimulation of gastric secretion by urticariogenic wetting agent (Tween 20) and its inhibition by benadryl » (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **1948**, *68*, 550-552).

Guilleman (P.). — « Utilisation clinique et thérapeutique des Tweens » (*La Revue du Praticien*, **1956**, *1*, 528).

Gunnarson (E.). — « Oral cholegraphy » (*Acta Radiologica*, **1959**, *52*, 289-296).

György (P.), Forbes (M.) and Goldblatt (H.). — « Effect of non-ionic emulsifiers on experimental dietary injury of the liver in rats » (*J. of Agricultural and Food Chemistry*, **1958**, *6*, n° 2, 139-142).

Hall (G. C.). — « Use of wetting agents in the treatment of respiratory infections of infants » (*A.M.A. Am. J. of Dis. of child.*, **1952**, *83*, n° 1, 1).

Harrison (J.W.E.). — *Unpublished observations*, **1949** (cité par Culver, Wilcox, Jones et Rose, **1951**).

Hatem (S.). — « L'effet solvant et la fixation de l'histamine par les substances cancérigènes » (*C.R. Acad. Sc.*, **1959**, *248*, 1056-1059).

Herrmann (H.), Lubchenco (L. O.) and Rothfels (U.). — « Toxicity of non-ionic detergents for the chick embryo » (*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **1953**, *82*, 392-395).

Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). — *La sensibilité réflexogène des vaisseaux aux excitants chimiques* (Hermann et Cie Ed. Paris, **1934**).

HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et DAUTREBANDE (L.). — « Sinus carotidien et réflexes respiratoires-III. Sensibilité des sinus carotidiens aux substances chimiques, action stimulante respiratoire réflexe du sulfure de sodium, du cyanure de potassium, de la nicotine et de la lobéline » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1931**, *40*, 54).

HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et DAUTREBANDE (L.). — « Au sujet du mécanisme de la bradycardie provoquée par la nicotine, la lobéline, le cyanure, le sulfure de sodium, les nitrites et la morphine et de la bradycardie asphyxique » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1931**, *41*, 261).

HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et REGNIERS (P.). — *Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique* (G. Doin et Cie Ed. Paris, **1933**).

HEYMANS (C.) and DE VLEESCHHOUWER (G. R.). — « Mechanism of bradycardia by veratridine » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1950**, *84*, n° 2-3, 401).

HEYMANS (C.) and DE VLEESCHHOUWER (G. R.). — « Mechanism of bradycardia by noradrenaline » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérap.*, **1950**, *84*, n° 2-3, 409).

HEYMANS (C.) and NEIL (E.). — « Reflexogenic areas of the cardiovascular system » (*J. and A Churchill LTD*, London, **1958**).

HOLSTI (P.). — (*a*). — « Tumor-promoting effect in mouse skin. Comparison between oleic acid sorbitan mono-oleate (Span 80) and polyoxyethylene sorbitan mono-oleate (Tween 80) » (*Ann. Med. Exper. et Biol. Fenn.*, **1959**, *37*, 212-215).

HOLSTI (P.). — (*b*). — « Hyperplastic effect of fatty acids and alcohols of various chain lengths on mouse skin » (*Ann. Med. exper. et Biol. Fenn.*, **1959**, *37*, 215-219).

HOPPER (S. S.), HULPIEU (H. R.) and COLE (V. V.). — « Some toxicological properties of surface-active agents » (*J. of the Amer. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.), **1949**, *33*, n° 8, 428-432).

IVY (A. C.), TANTURI (C. A.), HERNANDEZ (R.) and BAROSO (E.). — « Urticarial reaction induced in the dog by intravenous injection of sorbitol monolaurate » (*Arch. Derm. Syph.*, **1948**, *58*, 659-674).

JACOBI (O.). — « Testing the effect of soaps and detergents on live human skin » (*Drug and Cosmetic industry*, **1957**, 754).

JANOWITZ (H.), HOLLANDER (F.) and MARSHAK (R. H.). — « The effect of « Tween 65 » and « Tween 80 » on gastrointestinal motility in man » (*Gastro-Enterol.*, **1953**, *24*, 517).

JANSSENS (G.) et LUTZ (Y.). — « Recherche des agents émulsifiants dans les boissons » (*Ann. Fals. et Fraudes*, **1956**, 207).

JASMIN (R.). — « Apparition d'une pigmentation noire chez Tétrahymena pyriformis S, après traitement par certains Tweens et autres substances. Influence de cette pigmentation sur la densité optique » (*Rev. Canad. Biol.*, **1961**, *20*, n° 4, 813-818).

JONES (C. M.), CULVER (P. J.), DRUMMEY (G. D.) and RYAN (A. E.). — « Modification of fat absorption in the digestive tract by the use of an emulsifying agent » (*Ann. of Int. Med.*, **1948**, *29*, n° 1, 1-10).

JULIEN (A.). — *Travaux pratiques de physiologie et principes d'expérimentation* (**1935**, Ed. Baillère et Fils, Paris).

KATZ (S.). — « Tweens and a substrate for determination of the clearing factor » (*J. Appl. Physiol.*, **1957**, *10*, 519).

KELLNER (A.), CORRELL (J. W.) and LADD (A. T.). — « Effect of polyoxyalkylene sorbitan mono-oleate on blood cholesterol and atherosclerosis in cholesterol fed rabbits » (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1948**, *67*, 25).

KELLNER (A.), CORREL (J. W.) and LADD (A. T.). — « Sustained hyperlipemia induced in rabbits by means of intravenously injected surface-active agents » (*J. Exper. Med.*, **1951**, *93*, 373-383).

KELLNER (A.), CORRELL (J. W.) and LADD (A. T.). — « Influence of intravenously administered surface-active agents on development of experimental atherosclerosis in rabbits » (*J. Exptl. Med.*, **1951**, *93*, 385-398).

KIDDER (G. W.) and DEWEY (V. C.). — « Studies on the biochemistry of Tetrahymena-XI. Components of factor II of known chemical nature » (*Arch. Biochem.*, **1949**, *20*, 433).

KIDDER (G. W.) and DEWEY (V. C.). — « The biochemistry of ciliated in pure culture » (in *Biochemistry and Physiology of Protozoa*, vol. I, 337-A. Lwoff (ed.), Académic Press Inc., New York, **1951**).

KIDDER (G. W.), DEWEY (V. C.) and HEINRICH (M. R.). — « The effect of non-ionic detergents on the growth of Tetrahymena» (*Exper. Cell. Res.*, **1954**, *7*, 256-264).

KNOWLTON and STARLING. — « The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolâted mammalian heart » (*Journ. of Phys.*, **1912**, *64*, 206).

KOPACZEWSKI (W.). — *Les détersifs en Pharmacie* (Masson et Cie, **1953**).

KRAMER (B.), SOBEL (A. E.) and GOTTFRIED (S. P.). — « Serum levels of vitamin A in children » (*Amer. J. of Diseases of Children*, **1947**, *73*, 543-552).

KRANTZ (J. C. Jr) and BIRD (J. G.). — « Effect of intravenous « Tween » solutions in various animals and man » (*Fed. Proc.*, **1949**, *8*, 310).

KRANTZ (J. C. Jr), CARR (C. J.), BIRD (J. G.) and COOK (S.). — « Pharmacodynamic Studies of Polyoxyalkylene Derivatives of Hexitol Anhydride Partial Fatty Acid Esters » (*J. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, **1948**, *93*, 188-195).

KRANTZ (J. C. Jr), CARR (C. J.), BUBERT (H. M.) and BIRD (J. G.). — « Sugar alcohols-XXVII. Drug allergy in the canine family » (*J. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, **1949**, *97*, 125-128).

KRANTZ (J. C.), CULVER (P. J.), CARR (C. J.) and JONES (C. M.). — « Sugar alcohols ; toxicologic, pharmacodynamic and clinical observations of Tween 80 » (*Bull. School Med. Univ.*, Maryland, **1951**, *36*, 48-56).

KREHL (W. A.), COWGILL (G. R.) and WHEDON (A. D.). — « Non deleterious effects of polyoxyethylene esters in the nutrition of rats and cats » (*The J. of Nutrition*, **1955**, *55*, 35).

KUNKEL (A. M.), CARR (C. J.) and KRANTZ (J. C. Jr). — « Sugar alcohols-XIX. Relationship between chemical constitution and speed of hemolysis » (*Proc. Soc. Exper. Biol.*, **1939**, *42*, 438-440).

LADD (A. T.), KELLNER (A.) and CORRELL (J. W.). — « Intravenous detergents in experimental atherosclerosis, with special reference to the possible role of phospholipids » (*Fed. Proc.*, **1949**, *8*, 360).

LAMBERT (G. F.), MILLER (J. P.) and FROST (D. V.). — « The evaluation of various emulsifiers including Polyoxyethylene Sorbitan monostearate (Tween 60) for parenteral fat emulsion » (*J. A. Ph. A.*, **1956**, *45*, 685).

LANGENDORFF. — « Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen » (*Arch. f. die Ges. Physiol.*, **1895**, *56*, 291).

LEHMANN (H.). — « Über Hilfsstoffe in der Pharmazie » (*Schw. Apoth. Zeit.*, **1961**, *99*, n° 9, 149-158).

LEVY (J.). — *Essais, dosages et contrôle biologiques des substances médicamenteuses* (Thèse Doct. Méd., Paris, **1930**).

LEWIS (J. M.), BODANSKY (O.), BIRMINGHAM (J.) and COHLAN (S. Q.). — « Comparative absorption, excretion and storage of oily and aqueous preparations of vitamine A » (*J. of Pediatr.*, **1947**, *31*, 496-508).

Li Moli (S.). — « Gli emulsionnanti non ionici e le loro applicazioni farmaceutiche e cliniche » (*Rec. Prog. in Med.*, **1956**, *20*, n° 1, 67-78).

Linde (S.). — « Studies on the stimulation mechanism of gastric secretion. The effect of Antasten in combination with the wetting agent Tween 20 on gastric secretion » (*Acta Physiol. Scand.*, **1950**, *21*, suppl. n° 74, 47-61).

Linder (P. J.), Mitchell (J. W.) and Wood (J. W.). — « Effects of 2, 4 dichloro-5-iodophenoxyacetic Acid and its Derivatives as Plant Growth Regulators » (*Science*, **1950**, *111*, 518-519).

Lindsay (D.). — « The action of urethane and of Tween 60 on the skin of mice » (*Ann. Rep. Brit. Empire Cancer Camp.*, **1956**, *34*, 372-373).

Lisi (A. G.). — « A comparative study of non-ionic, cationic and anionic surface-active agents on the frog heart » (*Fed. Proc.*, **1952**, *11*, 369).

Loebel (R. O.), Shorr (E.) and Richardson (H. B.). — « Influence of foodstuffs upon respiratory metabolism and growth of human tubercle bacilli » (*J. Bact.*, **1933**, *26*, 139-166).

Loewe (L.), Sobel (A. E.) and Alture-Werber (E.). — « New penicillin products for sustained effects » (*J.of Lab. and Clin. Med.*, **1949**, *34*, 67-73).

Longfellow (J. M.). — « Dentifrice surfactants » (*Drug and Cosmetic industry*, **1959**, *84*, n° 5, 594).

Magnus. — « Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren » (*Arch. Ges. Phys.*, **1904**, *102*, 123 und 349).

Masao Umeda. — « Production of Rat Sarcoma by injections of Tween 80 Solution of Scarlet Red » (*Gann. Jap. J. of Canc. Res.* (Tokyo), **1958**, *49*, n° 1, 27-31).

May (C. D.) and Lowe (C. U.). — « Absorption of orally administered emulsified lipid in normal children and in children with steatorrhea » (*J. of Clin. Invest.*, **1948**, *27*, 226-230).

Mégemont (Ch.). — *Le ventricule isolé d'Helix pomatia, réactif pharmacodynamique* (Thèse Doct. Pharm. (Etat), Clermont-Ferrand, **1960**).

Minard (F. N.). — « The inhibition of the action of pancreatic lipase by esters of polyoxyethylene sorbitan » (*J. Biol. Chem.*, **1953**, *200*, 657).

Mirimanoff (A.). — « Le comportement de la cellule végétale en présence de toxiques additionnés de substances tensio-actives » (*Protoplasma*, **1953**, *42*, 250-260).

Mirimanoff (A.) et Ducommun (F.). — « De l'influence des excipients sur le pouvoir antiseptique de quelques pommades » (*Pharm. Acta Helv.*, **1951**, *12*, 26e année, 387-407).

Morton (H. J.), Morgan (J. F.) and Parker (R. C.). — « Nutrition of animal cells in tissue culture-II. Use of Tweens in synthetic feeding mixture » (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1950**, *74*, 22-26).

Nakajima (N.). — « Studies on Stabilization of Aspirin in Solution with Surface-Active Agents » (*J. of the Pharm. Soc. of Japan* (Yakugaku Zasshi), **1961**, *81*, n° 12, 1684).

Nakazawa (T.). — « Effects of the detergent Tween 80 on the respiratory enzyme system and structure of mitochondria » (*Sci. Papers Coll. Gen. Educ.* Univ. Tokyo, **1962**, *12*, n° 2, 223-231).

Negre (L.). — « Action des huiles d'olive et de foie de morue sur la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin » (*Ann. Inst. Pasteur*, **1932**, *49*, 319-331).

Negre (L.). — « Action de l'huile d'olive et de l'huile de foie de morue sur la tuberculose experimentale du cobaye et du lapin » (*C.R. Soc. Biol.*, **1932**, *109*, 1107-1108).

Negre (L.), Berthelot (A.) et Bretey (J.). — « Sur l'action retardante exercée par les esters éthyliques de certains acides gras saturés sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye » (*Ann. Inst. Pasteur*, **1937**, *59*, n° 2, 457-466).

Neuzil (E.). — *Contribution expérimentale à l'étude des propriétés physico-chimiques et biologiques de substances superficiellement actives non ionisées* (Thèse Doct. Sc. Nat., Bordeaux, **1952**).

Neuzil (E.) et Marquevieille (J.). — « Technique de solubilisation physiologique de substances non hydrosolubles » (*J. Physiol. Fr.*, **1950**, *42*, n° 3, 691).

Neuzil (E.), Tabone (J.) et Marquevieille (J.). — « Solubilisation aqueuse du cholestérol au moyen d'agents tensio-actifs non-ionisés » (*C.R. Acad. Sc. Paris*, **1949**, *229*, 600).

Oser (B. L.) and Oser (M.). — « Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. I. — General plan and procedures ; growth and food utilization » (*J. of Nutrition*, **1956**, *60*, 367-390).

Oser (B. L.) and Oser (M.). — « Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. III. — Clinical and metabolic observations » (*J. Nutrition*, **1957**, *61*, 149-166).

Oser (B. L.) and Oser (M.). — « Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. IV. — Mortality and post-mortem pathology. General conclusions » (*J. Nutrition*, **1957**, *61*, 235-252).

Pantle (P. J.), Perrins (P. E.), Wieand (M. M.) and Martin (A. N.). — « A proposed formula for calamine lotion » (*J. Amer. Pharm. Assoc.* (Pract. Ed.), **1954**, *15*, n° 7, 418-419).

Páv (J.) and Wenkeová (J.). — « On the problem of the clearing factor and post-heparin serum esterase » (*Clin. Chim. Acta*, **1960**, *5*, 90-94).

Payne (T. P. B.) and Duff (G. L.). — « Effect of Tween 80 on the serum lipids and the tissues of cholesterol-fed rabbits » (*A.M.A. Arch. Path.*, **1951**, *51*, 379-386).

Penau (H.) et Simonnet (H.). — « Essai physiologique des préparations hypophysaires ; technique de l'essai des extraits de lobe postérieur sur l'utérus de cobaye » (*J. de Pharm. et Chim.*, Paris, **1925**, *32*, 8, 513-525).

Pethica (B. A.) and Schulman (J. H.). — « The physical chemistry of haemolysis by surface-active agents » (*Biochem. J.*, **1953**, *53*, 177-185).

Pham-Huu-Chanh. — « Etude comparée de l'action du chromate et du métavanadate de sodium sur le ventricule isolé d'Helix aspersa » (*Soc. Pharm. Toulouse*, **1960**, séance du 17 nov. ; *Toulouse Pharm.*, **1960-1961**, *7*, n° 2, 14-15).

Pham-Huu-Chanh. — (*a*). — « Action des aérosols de l'aldéhyde hydroxy 4-méthoxy 5-isophtalique sur les poumons isolés du cobaye » (*Soc. Pharm. Toulouse*, séance du 12-3-62 ; *Toulouse Pharm.*, **1962**, *9*, n° 1, 41).

Pham-Huu-Chanh. — (*b*). — « Sur une méthode simple de mesure approximative de la toxicité : l'action toxique des chromate, molybdate, tungstate et métavanadate de sodium sur l'éclosion des œufs d'Artemia salina » (*Soc. Pharm. Toulouse*, **1962**, séance du 21-5 ; *Toulouse Pharm.*, **1962**, *9*, n° 1, 66).

Pham-Huu-Chanch. — (c). — « Effets comparés des aérosols de l'orthovanilline et de l'acide orthovanillique sur les poumons isolés de cobaye » (*Soc. Pharm. Toulouse*, séance du 18 déc. 1962 ; *Toulouse Pharm.* **1962**, *9* n° 2, 62).

Pham-Huu-Chanh. — (*d*). — « Etude comparée de l'action toxique du molybdate et du tungstate de sodium sur les fibres myocardiques : expérience sur le cœur d'Helix aspersa » (*Soc. Pharm. Toulouse*, **1962**, séance du 18-12 ; *Toulouse Pharm.*, **1962**, *9*, n° 2, 59).

Pham-Huu-Chanh. — (*a*). — « A simple biological reagent for toxicity tests : the eggs of « Artemia salina » » (*Agressologie*, **1963**, IV, n° 6, 599).

Pham-Huu-Chanh. — (*b*). — *Recherches sur la toxicité du Chromate, Molybdate, Tungstate et Métavanadate de sodium et sur leur mécanisme d'action* (Thèse Doct. ès-Sci. Nat. (Etat), Toulouse, **1963**).

Pham-Huu-Chanh. — (*c*). — « Action comparée des aérosols de la vanilline et de l'acide vanillique sur les poumons isolés de cobaye » (*Soc. Biol.*, séance du 21-3-63 ; *C. R. Soc. Biol.*, **1963**, *157*, n° 4, 888).

Pham-Huu-Chanh. — « Structure and activity relationship of aerosols of vanillin and of its isomers and derivatives on the isolated guinea-pig's lungs » (*Arch. Int. Pharmacodyn. et Thér.*, **1964**, sous presse).

Pham-Huu-Chanh et Luong-Thi-Ngoc-Suong. — « Effets de l'éthylisovanilline sur le poumon isolé et perfusé de cobaye » (*C. R. Soc. Biol.*, **1962** (séance du 7-6), *156*, n° 6, 1171).

Pierce (C.), Dubos (R. J.) and Middlebrook (G.). — « Infection of mice with tubercle bacilli grown in Tween-Albumin liquid media » (*J. exper. Med.*, **1947**, *86*, 159).

Poling (C. E.), Eagle (E.) and Rice (E. E.). — « Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats and hamsters » (*Food Research*, **1956**, *21*, n° 3, 337).

Pollet (L.), Gaultier (M.) et Fournier (E.). — « Note sur la tolérance de l'organisme humain vis-à-vis d'une catégorie de mouillants (les Tweens) utilisés par voie intraveineuse dans le traitement de la tuberculose » (*Arch. Mal. Prof.*, **1951**, *12*, 196-200).

Polonovski (M.), Baudu (L.), Robert (M.) et Robert (L.). — « Données nouvelles sur la révélation de la xanthine-déhydrase du lait par les agents chimiques » (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1950**, *32*, 855-861).

Porcher (P.) et Caroli (J.). — *Un accélérateur inattendu du transit intestinal* (Presse Médicale, **1957**, n° 34, *65*, 815).

Pratt (C. D.). — « Certain Partial Ester Emulsifier Levels in Food » (*Food Technol.*, **1952**, *6*, 425).

Pro Pharmacopœa. — « Esters mono-oléiques de sorbitanne polyhydroxyéthylés (20) » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1958**, *9-10*, 616-619).

Putnam (F.). — « The interactions of proteins and synthetic detergents » (*Adv. in Protein Chemist.*, **1948**, *4*, 79-122).

Putnam (F. W.) and Neurath (H.). — « Interaction between proteins and synthetic detergents » (*The J. Biol. Chem.*, **1945**, *159*, 195-209).

Quevauviller (A.) et Blanpin (O.). — « L'activité anesthésique locale de surface du chlorhydrate de cocaïne est inhibée par certains mouillants non-ioniques (Tweens) » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1954**, *12*, n° 9-10, 646).

Renault (H.). — « Les mouillants et leurs application en Pharmacie » (*Prod. Pharm.*, **1955**, *10*, n° 11, 683-691).

Revol (L.). — « L'alimentation parentérale, émulsions lipidiques » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1963**, n° 3, 245-253 ; n° 4, 331-344).

Ringrose (A. T.) and Waller (E. F.). — « High level feeding of surface-active agents to chicks » (*Toxicol. & app. Pharmacol.*, **1959**, *1*, 548-559).

Riska (E.). — « On the solvent effect in experimental chemical skin carcinogenesis » (*Acta Pathol. & Microbiol. Scand.*, suppl. 114-116, **1956**).

Rossi (C.) e Baldacci (R.). — « Caratteristiche di alcuni composti tenso-attivi non ionici di diversa idrofilità » (*Annali di Chimica*, **1951**, *41*, 534-544).

Ryde (C.). — « The effect of surface-active agents (« Tween 20 ») on speed and transportation by the Frog's ciliated mucous membrane » (*Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **1961**, *18*, 153-156).

Sattler (T. H.) and Youmans (G. P.). — « The effect of « Tween 80 » bovine albumine, glycerol and glucose on the growth of mycobacterium tuberculosis var. Hominis (H 37 Rv) » (*J. Bactériol.*, **1948**, *56*, 235).

Schmidt (J. L.), Goodsell (E. L.) and Richards (R. K.). — « Effect of polyoxethylene sorbitan monostearate (Tween 60) on circulation » (*J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **1952**, *106*, 413).

Schmidt (J. L.), Strub (I. H.), Richards (R. K.), Grossman (M. I.) and Brondyk (H. D.). — « The acute effect of intravenous injection of Tween 60 fat emulsions » (*J. Lab. & Clin. Med.*, **1954**, *44*, 926-927).

Schubert (O.) and Wretling (A.). — « Intravenous infusion of fat emulsions, phophatides and emulsifying agents — Clinical and Experimental studies » (*Acta Chir. Scand.*, **1961**, suppl. 278).

Schwartz (A. M.) and Perry (J. W.). — *Surface-active agents — Their chemistry and technology* (Interscience Publishers Inc. N.Y., **1949**, 209).

Schweigert (B. S.), Mc Bride (B. H.) and Carlson (A. J.). — « Effect of feeding polyoxyethylene monostearates on growth rate and gross pathology of weanling hamsters » (*Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.*, **1950**, *73*, 427-432).

Scott (H. M.), Johnson (B. C.) and Goffi (E. A.). — « Effect of surface-active agents on chick growth » (*Poultry Science*, **1952**, *31*, n° 4, 746-747).

Setälä (H.). —.« Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic (surface-active) agents » (*Acta Pathol. & Microbiol. Scand.* **1956**, suppl. 115, 80-86).

Setälä (K.). — « Experimental chemical carcinogenesis and the influence of solvents » (*Nature*, **1954**, *174*, 873).

Setälä (K.) and Ekwall (P.). — (*a*). — « Penetration of Benzpyrene into the stomach wall of mouse » (*Science*, **1950**, *112*, 229).

Setälä (K.) and Ekwall (P.). — (*b*). — « Penetration of Benzpyrene through the intact skin of New-Born Mice » (*Nature*, **1950**, *166*, 188).

Setälä (K.), Holsti (P.) et Lundbom (S.). — « Critères d'évaluation des dangers de cancérisation — Les actions co-cancérigènes » (*Acta Unio. Internat. Contra Cancrum*, **1957**, *13*, 280-289).

Setälä (K.), Holsti (P.), Lundbom (S.) and Setälä (H.). — (*a*). — *Co-carcinogenic lipids* (2nd Internat. Conf. on « Biochemical Problems of Lipids » (Ghent 27-30 july **1955**) edited by Popják and Le Breton Inters. Publish. Inc. London, **1956**, 496-505).

Setälä (K.), Holsti (P.), Lundbom (S.) and Setälä (H.). — (*b*). — « Some new aspects on experimental chemical skin carcinogenesis » (3rd Internat. Congress of Biochemistry, Bruxelles, **1955**, 1-6 august, 138).

Setälä (K.), Lundbom (S.) und Holsti (P.). — « Über das Verhalten der nicht-ionisierbaren oberflächenaktiven Tumor-auslösenden Substanzen zu der Cytochromoxydase » (*Zeitschrift für Krebsforschung*, **1957**, *61*, 681-687).

Setälä (K.), Merenmies (L.), Stjernvall (L.) and Nyholm (M.). — (*a*). — « Mechanism of experimental tumorigenesis. IV — Ultra-structure of interfollicular epidermis of normal adult mouse » (*J. Nat. Cancer Inst.*, **1960**, *24*, 329-353).

Setälä (K.), Merenmies (L.), Stjernvall (L.), Nyholm (M.) and Aho Yrjö. — (*b*). — « Mechanism of Experimental Tumorigenesis. V — Ultrastructural alterations in Mouse epidermis caused by Span 60 and Tween 60 type agents » (*J. Nation. Cancer Inst.*, **1960**, *24*, 355-387).

Setälä (K.), Setälä (H.) and Holsti (P.). — « A New and Physicochemically Well-Defined Group of Tumor – Promoting (Cocarcinogenic) Agents for Mouse Skin » (*Science*, **1954**, *120*, 1075-1076).

Setälä (K.), Stjernvall (L.), Merenmies (L.) and Holsti (P.). — « Morphological alterations in the mouse skin induced by synthetised surfactant type tumour-promoters » (*Acta Unio. Internat. Contra Cancrum*, **1959**, *15*, 630-635).

Smith (R. L.). — « Developments in Surfactant Chemistry and its Applications » (*Chem. Prod. Chem. News*, **1960**, *23*, 201-208, 255-257).

Smith (M. I.) and Mc Closky (W. T.). — « I. — Studies on the bioassay of pituitary extracts : concerning the use of a dessicated infundibular powder as a standard in the physiological evaluation of pituitary extracts ; II. — Some factors concerned in the physiological evaluation of pituitary extracts » (Wash., **1924**, Gov. Print. Off., 54 p. ; U.S. Treas. Dep. U.S. *Pub. Health Serv. Hyg. Lab. Bull.*, 138).

Smith (R. C.), Nishihara (H.), Golden (F.), Hoyt (A.), Guss (C. O.) and Kloktzel (M. C.). — « The bactericidal effect of surface-active agents on tubercle bacilli » (*Public Health Reports*, **1950**, *65*, n° 48, 1588).

Sollman (T.). — *A manual of Pharmacology* (W.B. Saunders Company, Philadelphia - London, **1957**).

Stănescu (V.), Zubcov (D.), Bislarăsu (N.) e Fica (C.). — « Folosirea agentilor tensio-activi neionici in receptură. Propuneri pentru introducerea Tweenului 80 in farmacopee » (*Farm. Romin.*, **1960**, n° 6, 463-479).

Steigmann (F.), Goldberg (E. M.) and Schoolman (H. M.). — « The effect of emulsifying agents (Tween 60 and Span 60) on the gastro-intestinal tract » (*Am. J. Digest. Dis.*, **1953**, *20*, 380-384).

Sure (B.), Kik (M. C.) and Buchanan (K. S.). — « Continued enzymatic efficiency in avitaminosis ; influence of vitamine B deficiency on efficiency of pancreatic lipase and esterase » (*J. Biol. Chem.*, **1935**, *108*, 27-33).

Synderman (S. E.), Morales (S.), Chung (A. W.), Lewis (J. M.), Messina (A.) and Holt (L. E. Jr). — « Absorption of fat and vitamine A in Premature Infants. III. — Effect of surface-active agents on the absorption of these substances » (*Pediatrics*, **1953**, *12*, 158).

Tara (S.). — « Corps mouillants et médecine du travail (Note préliminaire) » (*Arch. Mal. Prof.*, **1950**, *11*, n° 4, 381-384).

Tara (S.) et Lamberton (J. N.). —« Corps mouillants et alcalins » (*Arch. Mal. Prof* **1953**, *14*, n° 1, 160).

Tin-Wa-Wong, Juras (D. S.) and Wissler (R. W.). — « Effect of concurrent feeding of Tween 80 on the Carcinogenicity of orally administred 3-Methylcholanthrene » (*J. Nation. Canc. Inst.*, **1959**, *22*, n° 2, 363-399).

Tomarelli (R. M.), Charney (J.) and Bernhart (F. W.). — « Utilization of intramusculary injected carotene » (*Proc. Soc. Exp. Biol.* N.Y., **1946**, *63*, 108-110).

Troteanu (V. C.). — « Sur la fixation des graisses médicinales dans le poumon normal et tuberculeux du lapin » (*C.R. Soc. Biol.*, **1930**, *103*, I, 170-171).

Truhaut (R.). — « Compte-rendu du Symposium sur les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence de substances étrangères dans les aliments » (*Ann. Fals. et des Fraudes*, **1958**, 19).

Ullmann (E.). — « Über die physiologische Verträglichkeit der als Lösungsvermittler und Emulgatoren verwendeten oberflächenaktiven Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der Polyäthyleneoxydderivate » (*Archiv der Pharmazie*, **1957**, Seiten 1-60, Heft 1).

Usp xvi. — *The Pharmacopeia of the United States of America*, **1960**, 558-559.

Valko (E. I.). — « Surface-active agents in biology and medicine » (*Ann. New-York Acad. Sci.*, **1946**, *46*, 451-478).

Van Arkel (C. G.). — « Les incompatibilités en pharmacie » (*Ann. Pharm. Fr.*, **1960**, 73).

VELDSTRA (H.). — « La balance hydrophile-lipophile des composés organiques, son importance pour leur action physiologique » (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1949**, *31*, n° 3-4, 594-622).

VON NUMERS (C.) and SETÄLÄ (K.). — « Cutaneous and subcutaneous changes in mice » (*Annal. Med. Exp. Biol. Fenn.*, **1953**, *31*, 417-421).

WALDSTEIN (S. S.), SCHOOLMAN (H. M.) and POPPER (H.). — « The effect of feeding large amounts of emulsifiers polyoxyethylene-20-sorbitan monostearate (Tween 60) and sorbitan monostearate (Span 60) to humans » (*Amer. J. Digest. Dis.*, **1954**, *21*, 181-185).

WICK (A. N.), ALMEN (M. C.) and JOSEPH (L.). — « The metabolism of Sorbitol » (*J. Am. Pharm. Assoc.*, **1951**, *40*, 542).

WICK (A. N.) and JOSEPH (L.). — « The metabolism of sorbitan monostearate » (*Food Research*, **1953**, *18*, 79).

WICK (A. N.) and JOSEPH (L.). — « The fate of ingested polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate in rats » (*Food Res.* U.S.A., **1956**, *21*, n° 2, 250-253).

WIEGERSHAUSEN (B.). — « Der Einfluss oberflächenaktiver Substanzen auf pharmakologische Wirkungen am isolierten Dam » (*Arch. Exper. Pathol. Pharmakol. Dtsch.*, **1959**, *236*, n° 1, 163-166).

WIEGERSHAUSEN (B.) und KUPKE (D.). — « Zur Pharmakologie der Tweens. I — Die Wirkung von Tween 80 auf periphere Gefässgebiete = Pharmacologie des Tweens. I — Action du Tween 80 sur les territoires périphériques » (*Acta Biol. Med. German.*, **1959**, *1*, n° 3, 249-258).

WISSLER (R. W.), BETHARD (W. F.), BARKER (P.), and MORI (H .D.). — « Effects of Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate (Tween 20) upon Gastro-intestinal Iron Absorption in Hamsters » (*Proc. Soc. Exptl. Biol.*, N.Y., **1954**, *86*, 170).

YAMANE (J.), MINAMI (K.) et YASUI (T.). — « Un milieu simple pour la culture rapide et homogène du bacille tuberculeux renfermant le Tween 80 comme seule source de Carbone » (*C.R. Soc. Biol.*, **1954**, *148*, n° 1, 769).

YOUMANS (G. P.). — (XI^e Conférence de l'Union Internationale contre la tuberculose, Copenhague, 3-6 sept. **1950**).

YOUMANS (A. S.) and YOUMANS (G. P.) .— « Effect of « Tween 80 » in vitro on bacteriostatic activity of 20 compounds for Mycobacterium tuberculosis » (*J. Bact.*, **1948**, *56*, 245-252).

Table des Matières

AVANT PROPOS 15

INTRODUCTION 17

PREMIÈRE PARTIE

CONSTITUTION CHIMIQUE DES TWEENS

CHAPITRE I. — NOMENCLATURE 19

CHAPITRE II. — SYNTHÈSE 21

CHAPITRE III. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES 25

DEUXIÈME PARTIE

HISTORIQUE ET TRAVAUX ANTÉRIEURS

CHAPITRE I. — HISTORIQUE 33

CHAPITRE II. — TRAVAUX ANTÉRIEURS 36

1. Travaux réalisés sur les végétaux 36
2. Travaux réalisés sur les micro-organismes 38
3. Travaux réalisés sur les cultures de tissus et sur les embryons 42
4. Essais de toxicité a l'égard des animaux de laboratoire 43
   - *Essais sur Daphnia pulex* 43
   - *Essais sur les larves de Batraciens* 44
   - *Essais sur les Poussins* 44
   - *Essais sur les Souris* 45
     - Toxicité immédiate 45
     - Toxicité différée 47
   - *Essais sur les Rats* 47
     - Toxicité immédiate 47
     - Toxicité différée 48
   - *Essais sur les Hamsters* 49
   - *Essais sur les Lapins* 50
   - *Essais sur les Chiens* 51
   - *Essais sur les Singes* 52
5. Recherches de pharmacodynamie 53
   - Pharmacodynamie expérimentale 53

A. — *Essais sur les organes isolés* 53
B. — *Essais sur les animaux entiers* 54
Action des Tweens en tant qu'adjuvants 54
Action spécifique des Tweens 56
Rats, poulets, cobayes, lapins, chats 56
Chiens 57
Hommes 59
Pouvoir hémolytique des Tweens 61

6. Etudes métaboliques 62
Métabolisme des Tweens 62
Dégradation-métabolites principaux 62
Action des Tweens sur les enzymes 64
Action des Tweens sur les divers métabolismes 64

7. Activités pathologiques 65
Pathologie clinique 65
Pathologie expérimentale 66
Expériences sur la tuberculose provoquée 66
Expériences sur une nécrose hépatique 67
Expériences en cancérologie 67
Effets des Tweens per se 69
Effets des Tweens en tant que solvants 71
Effets des Tweens en tant que co-cancérigènes 73

8. Applications en thérapeutique 78
Chimiothérapie 78
Gastro-entérologie 79

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

(Recherches personnelles)

A. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR ORGANES ISOLÉS

CHAPITRE I. — ÉTUDE SUR LES MUSCLES CARDIAQUES 84
Ventricule isolé d'Helix aspersa 84
A. — *Techniques* 84
B. — *Résultats expérimentaux* 85
Tween 60 85
Tween 80 85
Ventricule isolé de Rana temporaria 86
A. — *Techniques* 86
B. — *Résultats expérimentaux* 86
Tween 60 86
Tween 80 88
Discussion 89

CHAPITRE II. - ÉTUDE SUR LES MUSCLES LISSES 90
Intestin isolé 90
A. — *Techniques* 90
B. — *Résultats expérimentaux* 90
Jéjunum de lapin 90
Tween 60 90
Tween 80 93
Iléon de cobaye 93
Tween 60 93
Tween 80 93
Duodénum de cobaye 98
Tween 60 98
Tween 80 98
Duodénum de rat 103
Tween 60 103
Tween 80 103
C. — *Discussion* 109
Utérus isolé 110
A. — *Techniques* 110
B. — *Résultats expérimentaux* 110
Tween 60 110
Tween 80 110
C. — *Discussion* 114

B. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR ANIMAUX ENTIERS

CHAPITRE I. — ACTION SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE ET SUR LA RESPIRATION 116
A. — *Techniques* 116
B. — *Résultats expérimentaux* 117
Tween 60 117
Tween 80 123
C. — *Discussion* 125

CHAPITRE II. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME .. 126
A. — *Techniques* 126
B. — *Résultats expérimentaux* 127
Tween 60 127
Tween 80 138
C. — *Discussion* 153

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 155

BIBLIOGRAPHIE 157

ACHEVÉ D'IMPRIMER
— SUR LES PRESSES —
DE L'IMPRIMERIE **F. BOISSEAU**
34, rue du Taur — TOULOUSE
——— 2e Trimestre 1964 ———